







Guía de Práctica Clínica

para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide

sistema general de seguridad social en salud - Colombia

Guía completa. GUIA No. 26











Guía de Práctica Clínica para la detección temprana,
diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide
Guía No. GPC-2014-26

ISBN: 978-958-8903-12-5
Bogotá, Colombia
Noviembre de 2014



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUÍZ GÓMEZ
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ
Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

JOSÉ LUIS ORTÍZ HOYOS
Jefe de la Oficina de Calidad





HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAVIER HUMBERTO GUZMAN
Subdirección de Implantación y Diseminación

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ
Subdirectora de Participación y Deliberación

SANDRA LUCÍA BERNAL
Subdirección de Difusión y Comunicación



EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Leonardo Arregocés
Abel Ernesto Gonzalez
Indira Tatiana Caicedo Revelo
Oscar Ariel Barragan Rios



EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Laura Catalina Prieto
Angela Viviana Perez
Lorena Andrea Cañón
Diana Isabel Osorio

GRUPO DESARROLLADOR

INVESTIGADOR PRINCIPAL – LÍDER DE LA GUÍA

GERARDO QUINTANA-LOPEZ, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DESARROLLADOR

CARLOS FERNANDO GRILLO-ARDILA, Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Auxiliar Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Líder del equipo Metodológico de la Guía de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.

PAUL ALEJANDRO MENDEZ PATARROYO, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Profesor de Cátedra, Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes. Servicio Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia. Líder temático de la Guía de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.

MARÍA TERESA VALLEJO ORTEGA, Médico Cirujano, Magíster en Epidemiología Clínica, Docente Auxiliar de la Carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad

Nacional de Colombia. Coordinador Metodológico de la Guía de Práctica Clínica. Bogotá, Colombia.

OSCAR ALEXANDER GUEVARA CRUZ, Médico Cirujano, Especialista en Cirugía General, Magíster en Epidemiología Clínica. Profesor Asociado, Departamento de Cirugía e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

CARLOS JAIME VELÁSQUEZ FRANCO, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Profesor Asociado de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Reumatólogo Clínica Universitaria Bolivariana y Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

YIMY FRANCISCO MEDINA VELASQUEZ, Médico Cirujano, Especialista en Reumatología y Medicina Interna, Magister en Epidemiologia Clínica (c). Felow Research Clinica Mayo. Bogotá, Colombia.

VIBIAN ANGELICA COY URREA, Médica y Cirujana Universidad de Antioquia, médica Internista y Residente de Reumatología Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

CARLOS ERNESTO ARTEAGA UNIGARRO, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Residente de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.







EQUIPO DE DIRECCIÓN

DIRECTOR GENERAL:

MAURICIO RODRIGUEZ-GODOY, Odontólogo. Especialista en cirugía oral y estomatología. Magister en Epidemiología Clínica. Profesor Asociado. Departamento de Salud Oral. Facultad de Odontología. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

COORDINADOR ACADÉMICO:

RODRIGO PARDO TURRIAGO, Médico Cirujano, Especialista en Neurología Clínica, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

COORDINADORA EQUIPO CUALITATIVO

ANA MARCELA TORRES AMAYA, Química Farmaceuta, Magíster en Epidemiología Clínica, Doctorado en Salud Publica (e), Gerente Editorial del Grupo Cochrane de Infecciones Transmisión Sexual. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN

ANDRÉS DUARTE OSORIO, Médico y cirujano, Universidad Industrial de Santander, Especialista en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Magister en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana Médico especialista en Medicina Familiar, Hospital universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.










GERENTE ADMINISTRATIVO:

RICARDO LOSADA SAENZ, Ingeniero Industrial, Magíster en Suficiencia Investigadora y Magíster en Salud Pública. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DE EVALUACIONES ECONÓMICAS:

JORGE AUGUSTO DÍAZ ROJAS, Químico Farmacéutico, Especialista en Farmacología, Magíster en Ciencias Económicas, Magíster en Farmacología, Profesor Asociado del Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Coordinador Evaluación Económica de la Guía. Bogotá, Colombia.

CESAR RICARDO HUERFANO HERRERA, Químico Farmacéutico, Magíster(c) Ciencias Farmacéuticas, Estudiante Maestría Epidemiología Clínica, Docente Auxiliar Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

FABIAN ANTONIO DAVILA RAMIREZ, Médico, Especialista en Epidemiología, Miembro Activo de la Unidad de Farmacoeconomía del Dpto de Farmacia Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

JOSE RICARDO URREGO NOVOA, Químico Farmacéutico, Especialista en Epidemiología, Especialista Farmacología, Magister en Administración, Profesor Ocasional, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

CESAR AUGUSTO SERNA MEJIA, Biólogo matemático, Magister en ciencias





estadísticas. Docente y catedrático Universidad Jorge Tadeo Lozano. Bogotá, Colombia

JAIRO ALEXANDER MORENO CALDERON, Ingeniero industrial. Magister en Ingeniería Industrial. Estudiante de Doctorado en Ingeniería de Sistemas y Computación Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

MARIA DE LOS ANGELES BERMUDEZ RAMIREZ, Bacteriólogo y laboratorista clínico, Especialista en administración y gerencia en gestión de la calidad. Grupo de investigación GITIACE. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá Colombia.

EQUIPO DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual. Bogotá, Colombia.

EQUIPO DE COMUNICACIONES:

VIVIAN MARCELA MOLANO SOTO, Comunicadora Social-Periodista, Magíster en Estudios Políticos. Asesora en comunicación. Bogotá, Colombia.

LEONARDO ANDRÉS ANCHIQUE LEAL, Ingeniero de Sistemas, consultor y Analista web con énfasis en Marketing Digital, Community Manager y Social Media, webmaster de la página web de la Alianza Cinets. Bogotá, Colombia.

COORDINACIÓN GUÍA DE PACIENTES:

LINA PAOLA BONILLA MAHECHA, Fonoaudióloga, Magíster en Comunicación y Medios (c). Bogotá, Colombia.











PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO:

ELIAS GONZALO FORERO ILLERA,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Profesor Clínico, Departamento de Medicina, Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

CARLOS ENRIQUE TORO GUTIERREZ,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Clínica de Artritis Temprana. Cali, Colombia.

FEDERICO RONDÓNHERRERA,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

MONIQUE ROSE CHALEM CHOUEKA,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Servicio Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

EDWIN ANTONIO JAUREGUI CUARTAS,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Magíster (c) Epidemiología Clínica. Director Científico, CAYRE. Bogotá, Colombia.

ADRIANA BELTRÁN OSTOS,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Magíster (c) Epidemiología Clínica. Hospital San Rafael. Bogotá, Colombia.

IXHEL GARCÍA CASTILLO,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y







Reumatología, Centro Médico Carlos Ardila Lulle. Bucaramanga, Colombia.

JUAN MANUEL VIVEROS CAREÑO, Representante de pacientes

ALVARO ARBELAEZ CORTES,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Clínica de Artritis Temprana. Cali, Colombia.

LUIS ALONSO GONZALEZ NARANJO,Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Coordinador Programa de Reumatología, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

NEIL SMITH PERTUZ CHARRIS, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna. Residente programa de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

ANDRES FELIPE GALINDO ANGEL, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Magister en Epidemiología Clínica (c), Universidad Nacional de Colombia. Profesor Ocasional Pediatría Universidad del Rosario. Pediatra Unidad Cuidados Intensivos Hospital Universitario San Ignacio. Pediatra Clínica Infantil Colsubsidio. Bogotá, Colombia.

ENRIQUE CALVO PÁRAMO, Médico Cirujano. Especialista en Radiología, Profesor Asociado, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.







OCTAVIO SILVA CAYCEDO, Médico Cirujano. Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

CARLOS DANIEL GARCIA SARMIENTO, Médico Cirujano. Especialista en Ortopedia. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

DIANA PAOLA GUTIERREZ DIAZ, Especialista en gerencia hospitalaria, Magister en educación. Jefe de hospitalización medicina interna. Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá Colombia.

DIANA PATRICIA MONROY MARTINEZ, Nutricionista-Dietista Universidad Nacional de Colombia, Nutricionista del Programa de educación para el Autocuidado, Centro Integral de Reumatología e Inmunología CIREI. Bogotá, Colombia.

IRMA YOLANDA CASTIBLANCO URREGO, Fisioterapeuta Universidad Manuela Beltrán, RHB Método Pilates, Rhythmic Movement Training.Bogotá, Colombia.

AGRADECIMIENTOS

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO. Oficina de Calidad.Bogotá, Colombia.














ABEL ERNESTO GONZÁLEZ VÉLEZ. Oficina de Calidad. Bogotá, Colombia.

LILIANA ISABEL BAUDE. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Bogotá, Colombia.

JOSE LUIS MONTAÑA. Dirección de Epidemiología y Demografía.Bogotá, Colombia.

GUILLERMO CÓRDOBA. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Bogotá, Colombia.

LUIS ALBERTO SOLER VANOY. Coordinación técnica, Cuenta de Alto Costo.Bogotá, Colombia.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

ANDREA MEDINA HEREDIA. Líder del grupo de Enfermedades Crónicas no Transmisibles Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.

DANIK DE LOS ANGELES VALERO ANTEQUERA. Subdirección de Banco de Tejidos.Bogotá, Colombia.

DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN (COLCIENCIAS)

DAVID ARTURO RIBON OROZCO. Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud.Bogotá, Colombia.











INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD (IETS)

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ. Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica.Bogotá, Colombia.

LAURA CATALINA PRIETO. Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica.Bogotá, Colombia.

OTROS PROFESIONALES

MARTHA LUCIA VILLOTA VILLARREAL. Psicóloga Clínica, Documentalista de la Guía.

REPRESENTANTE DE PACIENTES:

LUZ MARINA BURGOS.

ALVARO SUÁREZ MERCHAN.

MARIO ALBERTO MORLING.

ASESORES EXTERNOS:

José Alfredo Gómez Puerta, Post-doctoral research Fellow, Division of rheumatology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. USA.

PARES REVISORES:

SOCIEDADES CIENTÍFICAS QUE LIDERARON EL DESARROLLO DE LA GUÍA:

Asociación Colombiana de Reumatología







Asociación Colombiana de Medicina Interna

Médicos Generales Colombianos

Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Sociedad Colombiana de Medicina Familiar

Asociación Colombiana de medicina física y rehabilitación

Asociación Colombiana de Fisioterapia -ASCOFI

Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo

Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación –AFIDRO

Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral - ACEMI

Fundación Colombiana de apoyo al reumático -FUNDARE

Sociedad Colombiana de Pediatría

Instituto Nacional de Salud

Federación Médica Colombiana

Academia Nacional De Medicina

Ministerio de Salud y Protección Social

Secretaria Distrital de Salud

Asociación Colombiana de Facultades de Medicina -ASCOFAME

Asociación Colombiana del Dolor

Universidad Nacional de Colombia

Universidad de los Andes

Universidad del Rosario

Pontificia Universidad Javeriana

Universidad de la Sabana

Universidad de Antioquia

Universidad del Bosque

Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas


COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS

Contenido


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA


COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



























IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA



COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA























COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA






















COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets

JAVERIANA

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA






















COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets
ALIANZA

JAVERIANA

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA


COLCIENCIAS

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS


IETS
Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

cinets


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA


















GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE















CAPITULO 1. SECCIÓN PRELIMINAR

1.1 ANTECEDENTES

El Ministerio de la Protección Social ha encargado a la Universidad Nacional de Colombia como parte de la alianza Centro de Investigación Nacional en Evidencia y Tecnologías en Salud -CINETS, el desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) para la *detección temprana, diagnóstico y tratamiento* de los pacientes con Artritis Reumatoide.

Con ella se pretende desarrollar de manera sistemática los procesos necesarios para el abordaje de los pacientes con Artritis Reumatoide cumpliendo con estándares mínimos de calidad. Esta guía de práctica clínica, está basada en la mejor y más actual evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según el nivel de evidencia y grado de recomendación, suplementada con evaluaciones económicas cuando se consideró pertinente.

El objetivo de esta Guía es brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, de una forma clara, concisa y fácil de seguir para la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide en Colombia. Esta Guía de Práctica Clínica será la referencia para la aplicación de procesos asistenciales en centros integrales y habilitados para la atención de pacientes.











1.2 JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una importante causa de morbi-mortalidad en nuestro medio con un peso epidemiológico destacado que se refleja en los altos índices de incapacidad y ausentismo y presentismo laboral en Colombia[1]. Las formas terapéuticas disponibles han cambiado el curso natural de la enfermedad en los últimos 20 años y la evidencia científica en los aspectos clínicos y económicos de la enfermedad es bastante grande. Además de que la carga económica ha venido incrementándose debido en parte a los avances tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento con intervenciones más costosas.

En relación a la carga de la enfermedad, existe un estudio epidemiológico de AR en Colombia, pero este se realizó en una población racial afro-colombiana que no representa el mestizaje de nuestro país, encontrando una prevalencia del 0,4%; en estudios poblacionales en diferentes países, han mostrado[1] una prevalencia general entre 0.5% y 1%[2]. Según el censo del año 2005 en el país mínimo deben existir aproximadamente 200.000 pacientes con AR incluida la población juvenil[3,4].

La Artritis Reumatoide es una enfermedad articular autoinmune, inflamatoria y crónica, que afecta principalmente a las mujeres. Con frecuencia compromete otros órganos distintos a las articulaciones y tiene un impacto adverso en la esfera biopsicosocial. Aunque su causa es desconocida, se han identificado factores endocrinos, ambientales y genéticos involucrados en su desarrollo, los cuales pueden variar de una población a otra. Afecta a todas las razas y ha sido descrita en grupos de poblaciones de todo el mundo[5,6].







Esta enfermedad es una causa muy frecuente de limitación junto con la enfermedad cardiaca, el cáncer y la diabetes mellitus. La AR se asociada con altos costos directos e indirectos, mala calidad de vida y muerte prematura, por tal razón se han convertido en un problema de salud pública[1,2].

Para su diagnóstico requiere de un conjunto de criterios clínicos y no existe un marcador específico como en otras enfermedades crónicas tales como diabetes mellitus, hepatitis, etc. Estos criterios fueron revisados recientemente por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea de Lucha contra el Reumatismo (ACR/EULAR) en 2010 y orientados a una detección más temprana[7,8]; sin embargo, son de clasificación y no de diagnóstico, y nos permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas.

En la práctica usual del reumatólogo éstos criterios son un apoyo, ya que si se aplican de forma rígida hay grupos de pacientes bien establecidos como los pacientes con artritis reumatoide muy temprana (VERA del inglés Very Early Rheumatoid Arthritis que corresponde a pacientes con artritis reumatoide en los tres primeros meses de iniciada su sintomatología) que no serían tenidos en cuenta. Sumado a que una intervención en este grupo específico de pacientes, de forma temprana, impacta notablemente en la calidad de vida, funcionalidad, desempeño laboral y demás variables medidas a mediano y largo plazo, que deterioran la salud de los pacientes en ausencia de un tratamiento adecuado. Adicionalmente, hay información que muestra que una intervención temprana en este grupo de pacientes podría lograr la curación de esta patología[9].

Otro grupo a caracterizar claramente es el grupo de pacientes con artritis reumatoide temprana (ERA del inglés Early Rheumatoid Arthritis que corresponde a pacientes con artritis reumatoide en primer año de iniciada su sintomatología), donde se demuestra que una adecuada intervención disminuye notablemente el daño no reversible de las articulaciones afectadas y su carga funcional y por ende, económica al sistema de salud[9].

Con respecto a la determinación de severidad de la AR, existe evidencia de caracterización en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de factores pronósticos (ejemplo: positividad de factor reumatoide, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado, erosiones óseas, compromiso extra-articular, puntajes altos en escalas de calidad de vida al inicio de la enfermedad, entre otros), que influencian las recomendaciones farmacológicas en algunas guías internacionales para el tratamiento de esta patología. A nivel mundial existen algunas guías orientadas al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Artritis Reumatoide (AR) y resaltan el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno constituyéndose en objetivos primordiales del seguimiento de estos pacientes.

Con respecto a la existencia de guías en nuestro país para el diagnóstico y tratamiento de la AR, existen recomendaciones más que GPC, realizadas por la Sociedad Científica que agremia la especialidad (2002, 2005), sin embargo dada la nueva evidencia existente necesita ser revisada y actualizada.

Las principales evaluaciones económicas en la AR se dirigen a la aceptabilidad de la terapia biológica, principalmente los anti-TNF, que deben ser evaluadas en nuestro contexto.





Finalmente, es importante mencionar que en nuestro medio existen gran diversidad de criterios, no solo a la hora de evaluar a los pacientes, sino principalmente, en el momento de establecer esquemas terapéuticos; principalmente hemos sido espectadores de notables cambios en relación al abordaje de la enfermedad (diagnóstico temprano y muy temprano) con importantes implicaciones en el pronóstico, funcionalidad y resultados a mediano y largo plazo; y a su vez con un tratamiento farmacológico complementario a ese diagnóstico temprano que determina un cambio relevante en el curso clínico de la enfermedad.

Estas innovaciones ofrecen un espacio que es propicio para el desarrollo e implementación de la presente GPC la cual incluye la Guía de Práctica Clínica, la Guía para pacientes, las evaluaciones económicas de las tecnologías en salud seleccionadas, los indicadores de seguimiento y las recomendaciones para implementación de la GPC. Dados los avances en relación al diagnóstico, categorización y seguimiento en términos de actividad de la enfermedad, esta guía buscará determinar, a la luz de la evidencia reciente, los mejores estándares para un tratamiento integral en relación a la severidad y actividad de la enfermedad. Sin embargo, no se hará una profundización en términos de rehabilitación y seguimiento dado que no son motivo del alcance de la presente guía de acuerdo a las políticas del ente gestor y en virtud de no representar el "gran cambio" en relación a los avances demostrados en el mejoramiento de la historia natural en la enfermedad en los años más recientes.

1.3 COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA (GDG):







1.3.1 EXPERTOS TEMÁTICOS Y ASESORES METODOLÓGICOS

El equipo desarrollador estuvo compuesto por profesionales de primera línea con experiencia y reconocimiento en el tema objeto de la Guía. Se contó con la participación de expertos en reumatología, medicina interna, radiología, rehabilitación, ortopedia, medicina general, enfermería, nutrición, terapia física, química farmacéutica, comunicaciones, salud pública y diseño de políticas. Así mismo, también hicieron parte de este proceso expertos pertenecientes a otras áreas del conocimiento como epidemiología clínica, economía de la salud, estadística, investigación cualitativa y en búsquedas de la literatura médica, quienes contribuyeron con la identificación, evaluación y síntesis de la evidencia que sirvió de sustrato para la formulación de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica

1.3.2 USUARIOS DE LA GUÍA

El equipo de desarrollo contó con la participación de los usuarios, es decir trabajadores del área de la salud tales como expertos en reumatología, medicina interna, radiología, rehabilitación, ortopedia, medicina general, enfermería, nutrición, terapia física, expertos en salud primaria, salud pública y otros profesionales de la salud interesados en el manejo de los pacientes con Artritis Reumatoide.

1.3.3 PACIENTES

De igual manera el grupo desarrollador de la guía (GDG) contó con la participación de

cuidadores de pacientes con experiencia en el manejo de la artritis reumatoide. Se contó también, con la participación de pacientes pertenecientes a grupos organizados.

1.4 DERECHOS DE AUTOR

De acuerdo con el Artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de guías de práctica clínica en el País), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el Artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia que incorporan consideraciones económicas y de Implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (SGSSS), y que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de Salud y la Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país, mediante contrato otorgado a la Universidad Nacional de Colombia.

1.5 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaran no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido

donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de interés. La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Ministerio de Salud y Protección Social y de COLCIENCIAS. Los derechos de autor son propiedad de los mismos

1.6 FINANCIACIÓN DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y por COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 499-2012 de 2012 suscrito con la Universidad Nacional de Colombia, institución seleccionada entre quienes se presentaron a la Convocatoria 563 de 2012 para la elaboración de guía de practica clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

1.7 DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

Las entidades financiadoras brindaron acompañamiento durante la elaboración del presente documento garantizando con ello la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al contexto del SGSSS. El trabajo científico de investigación así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de Guías de la Universidad Nacional de Colombia. La entidad financiadora no influyó en el contenido de la guía.

Todos los miembros del Grupo Desarrollador, así como las personas que participaron tanto en la colaboración experta y en la revisión externa, realizaron la declaración de

conflictos de interés.

1.8 ALCANCE

Esta guía de práctica clínica está dirigida a los profesionales de la salud que atienden directamente a los pacientes con artritis reumatoide, pero también indirectamente a quienes toman decisiones en salud tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, a los pagadores del gasto en salud y a quienes generan de políticas en salud. La guía de práctica clínica pretende lograr la detección temprana, el diagnóstico oportuno y el tratamiento escalonado y racional de la artritis reumatoide.

1.9 OBJETIVOS

Esta Guía de Practica Cínica se desarrolló con los siguientes objetivos:

a. Mejorar la calidad de vida, el desempeño laboral y social y la salud de los pacientes con artritis reumatoide.
b. Proponer criterios de estratificación y manejo de los pacientes con artritis reumatoide.
c. Direccionar el manejo integral de los pacientes con artritis reumatoide en las diferentes etapas de la enfermedad y en los diferentes niveles de atención.
d. Disminuir la variabilidad clínica injustificada en el tratamiento de los pacientes con esta patología contribuyendo al uso racional y pertinente de recursos destinados al cuidado de los pacientes con artritis reumatoide.

e. Propiciar la investigación en campos clínicos y económicos en artritis reumatoide al determinar las brechas del conocimiento.

f. Brindar a los formadores de recurso humano y a los profesionales de la salud que atienden pacientes con artritis reumatoide, la más reciente evidencia respecto a la efectividad y seguridad de las intervenciones para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

1.10 POBLACIÓN

1.10.1 GRUPOS QUE SE CONSIDERAN

Pacientes de 16 o más años con diagnóstico o sospecha diagnóstica de artritis reumatoide independiente del tiempo de evolución y estado clínico de la enfermedad.

1.10.2 GRUPOS QUE NO SE TOMAN EN CONSIDERACIÓN

- Pacientes con artritis reumatoide de inicio tardío (65 años o más).
- Pacientes con diagnóstico de poli-artralgias inflamatorias.
- Pacientes con otras enfermedades reumáticas sobrepuestas a la artritis reumatoide.
- Pacientes con otras enfermedades que causen artritis.
- Pacientes que presenten complicaciones extra articulares de la artritis reumatoide (vasculitis reumatoide, síndrome Felty, enfermedad pulmonar asociada y neoplasias, entre otras).
- Pacientes con efectos secundarios y/o adversos del tratamiento.

- Pacientes en gestación o lactancia.

1.11 ÁMBITO ASISTENCIAL

La presente Guía pretende apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes con artritis reumatoide en los diferentes niveles de atención en salud: Reumatólogos, Internistas, Fisiatras, Radiólogos, Ortopedistas, Médicos familiares, Médicos generales, Enfermeras, Nutricionistas y Fisioterapeutas. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con artritis reumatoide, ameritan recomendaciones también específicas que exceden el alcance de la presente guía.

Esta guía de práctica clínicagenera recomendaciones para todos los niveles de atención que brindan asistencia a los pacientes con artritis reumatoide. Esta guía de práctica clínica suministra a los profesionales de la salud la información necesaria para realizar una detección temprana y un diagnóstico oportuno de la enfermedad, brindando pautas para el manejo escalonado y racional de la artritis reumatoide con indicaciones claras para la remisión temprana a Reumatología. También genera recomendaciones para la remisión a otras especialidades y para la intervención de otros profesionales de la salud.

La guía está dirigida a la población colombiana mayores de 16 años, sin importar el régimen de aseguramiento al que pertenezca el paciente o si se encuentra asegurado o no.

1.12 ASPECTOS CLÍNICOS CENTRALES

1.12.1 ASPECTOS CLÍNICOS ABORDADOS POR LA GUÍA

Esta guía de práctica clínicahace referencia a la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Esta guía de práctica clínica abordará los siguientes aspectos clínicos:

- Detección temprana
- Diagnóstico
- Tratamiento

1.13 SOPORTE PARA AUDITORIA EN LA GUÍA

Estaguía de práctica clínica incorpora criterios de revisión e indicadores de evaluación.

1.14 ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta Guía deben actualizarse en los próximos tres (3) años o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen las recomendaciones aquí anotadas. Se espera que este proceso se lleve a cabo mediante la construcción un panel de expertos que realice los cambios requeridos.

1.15 PREGUNTAS DESARROLLADAS

1.16 NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

En la presente Guía, los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron graduadas de acuerdo al sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

1.16.1 NIVEL DE EVIDENCIA

Calidad Global de la evidencia GRADE

Calificación	Juicio	Características
A	**Alta** ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	**Moderada** ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	**Baja** ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	**Muy Baja** ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

1.16.2 GRADOS DE RECOMEDACIÓN

Fuerza de la recomendación GRADE

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. **SE RECOMIENDA HACERLO**
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. **SE SUGIERE HACERLO**
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. **SE SUGIERE NO HACERLO**
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. **SE RECOMIENDA NO HACERLO**
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del Grupo Desarrollador de la Guía.

1.17 RESUMEN DE RECOMENDACIONES

1.17.1 PREGUNTA 1. ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS QUE INDICAN SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE ARTRITIS REUMATOIDE?

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	1	Se recomienda que los clínicos estén alerta ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de inflamación en las articulaciones de la manos (metacarpo falángicas e interfalángicas proximales), de la muñeca o en las grandes articulaciones, en pacientes de 16 años o más en quienes ésta no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, osteoartritis) y cuya duración sea mayor a 6 semanas. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

1.17.2 PREGUNTA 2. ¿CUÁL ES LA VALIDEZ DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE?

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	2	Se recomienda el uso de los criterios clasificatorios para Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010 en pacientes de 16 años o más que presenten signos y síntomas de inflamación articular reciente (seis o más semanas), en al menos una articulación y en quienes esta no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, osteoartritis). **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte en Contra	3	No se recomienda el uso de los criterios ACR 1987 para la detección y el diagnóstico temprano de los pacientes con Artritis Reumatoide, dada su menor exactitud diagnóstica cuando se comparan con los criterios ACR/EULAR 2010. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe promover la implementación de Centros de Excelencia en Artritis Reumatoide de acuerdo a los parámetros internacionales estandarizados.

1.17.3 PREGUNTA 3. ¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS QUE PERMITEN CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO Y CATEGORIZAR EN CUANTO A SEVERIDAD A LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE?

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	4	Se recomienda el uso de los anticuerpos Anti-Citrulina y del Factor Reumatoide IgM para establecer el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

Punto de Buena Práctica	☑	Se deben medir los niveles de Factor Reumatoide tipo IgM para establecer el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide establecida.
Punto de Buena Práctica	☑	El Factor Reumatoide debe ser realizado por cualquier método cuantitativo.
Débil a Favor	5	Se sugiere el uso de la Proteína C Reactiva y de la Velocidad de Sedimentación Globular para establecer el diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja** ⊕○○○
Débil a Favor	6	Se sugiere el uso de la Proteína C Reactiva para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja** ⊕○○○
Débil en Contra	7	No se sugiere el uso de la Velocidad de Sedimentación Globular para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja** ⊕○○○
Fuerte en Contra	8	No se recomienda el uso del las metaloproteinasas de matriz, del Sulfidril ni de otros reactantes de fase aguda para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja** ⊕○○○
Débil a Favor	9	Se sugiere el uso del Epítope compartido (alelos HLA–DRB1) para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja** ⊕○○○
Débil en Contra	10	No se sugiere el uso de la radiografía de las manos o de los pies para establecer el diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana o artritis indiferenciada dada su limitada capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja** ⊕○○○
Débil a Favor	11	Se sugiere el uso de la radiografía de las manos o de los pies para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja** ⊕○○○
Débil en Contra	12	No se sugiere el uso de la ecografía en escala de grises o doppler poder de las manos, de los pies, de las rodillas, del





Débil en Contra		tobillo o de los hombros para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
	13	No se sugiere el uso de la resonancia magnética nuclear para establecer el diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana en los pacientes con poliartritis indiferenciada de la mano o de la muñeca dada su baja capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Débil a Favor	14	Se sugiere el uso de la resonancia magnética nuclear para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana o artritis indiferenciada de la mano, de la muñeca o del pie dada su capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Practica	☑	La resonancia magnética nuclearen Artritis Reumatoide estará limitada solo para ser usada por los profesionales especialistas en patología osteomuscular.
Débil en Contra	15	No se sugiere el uso de la Tomografía con emisión de positrones de las manos o de los pies para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	No se deben solicitar Tomografía Axial Computada o Gammagrafía Ósea para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana.
Fuerte en Contra	16	No se recomienda el uso rutinario de la biopsia sinovial para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana dada su baja capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**













1.17.4 PREGUNTA 4. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA LOS PACIENTES ARTRITIS REUMATOIDE CATEGORIZADO POR SEVERIDAD Y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD?

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	17	Se recomienda el inicio temprano del tratamiento (antes de cuatro meses a partir del inicio de los síntomas) en los pacientes con sospecha de Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	18	Se recomienda que los pacientes con sospecha de Artritis Reumatoide temprana sean valorados por parte de un reumatólogo antes de 12 semanas desde el inicio de los síntomas. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Los pacientes con Artritis Reumatoide temprana deben ser manejados de forma integral (Reumatología, ortopedia, fisiatría, terapia física y ocupacional, psicología, enfermería y profesionales relacionados).
Fuerte a Favor	19	Se recomienda que la actividad de la enfermedad sea evaluada mensualmente hasta alcanzar baja actividad o remisión (estrategia de control estrecho y sostenido) en los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	20	Se recomienda el uso de la estrategia intensiva (tratamiento escalonado con ajuste trimestral de la medicación) para el manejo de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	21	Se recomienda el control periódico de la actividad de la enfermedad con clinimetría, en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Fuerte a Favor	22	Se recomienda que el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide se encuentre dirigido a lograr la















		remisión o la baja actividad de la enfermedad (estrategia treat to target). **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Débil a Favor	23	Se sugiere que el clínico identifique los factores pronósticos para determinar la probabilidad de remisión de la enfermedad en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de buena práctica	☑	Previo al inicio de FARMEs convencional, biológico o sintético contra dianas específicas, es necesario evaluar: • Hemograma completo • Pruebas de función renal (uroanálisis, creatinina) y • Pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) • En los pacientes con Artritis Reumatoide en el momento del diagnóstico y previo al inicio de la terapia modificadora, es pertinente revisar el estado de vacunación. Se debe evaluar la inclusión de Influenza estacional, esquema contra hepatitis B, hepatitis A, neumococo y herpes zoster. Con respecto a las vacunas contra virus del papiloma humano sedebe evaluar el riesgo/ beneficio. En los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben tratamiento con FARMEs se deben descartar la presencia de tuberculosis activa o latente.
Fuerte a Favor	24	Se recomienda la administración de Glucocorticoides como terapia coadyuvante en los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben fármacos modificadores de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Débil a Favor	25	Se sugiere la administración de Prednisolona oral a dosis de 2,5 hasta 10 mg día como coadyuvante para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben terapia con fármacos modificadores de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**











Punto de Buena Práctica	☑	Se recomienda el uso de glucocorticoide por el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva, hasta lograr remisión o baja actividad de la enfermedad.
Punto de Buena Práctica	☑	Una vez lograda la remisión o baja actividad de la enfermedad se debe iniciar el desmonte progresivo de la dosis de glucocorticoide.
Punto de Buena Práctica	☑	Se puede considerar el uso de otros glucocorticoides distintos de prednisolona con dosis equivalente.
Punto de Buena práctica	☑	Pueden utilizarse glucocorticoides intra-articulares y en tejidos blandos para el control de la sinovitis persistente y como medio para aliviar síntomas como el dolor y discapacidad.
Fuerte a Favor	26	Se recomienda el inicio de monoterapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintético convencional en pacientes *"naive"* con Artritis Reumatoide temprana con actividad de la enfermedad baja a moderada y que presenten dos o menos factores de mal pronóstico. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte a Favor	27	Se recomienda el inicio de la terapia combinada de dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales acompañados de esteroides en pacientes con Artritis Reumatoide temprana con actividad alta de la enfermedad y que presenten tres o más factores de mal pronóstico. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Fuerte a Favor	28	Se recomienda el inicio de la terapia combinada y escalonada de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedadsintéticos convencionalesen pacientes con Artritis Reumatoide temprana, con actividad moderada de la enfermedad y con presencia de dos o más factores de mal pronóstico. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Fuerte a Favor	29	Se recomienda el inicio de Metotrexate como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de primera línea para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**













Fuerte a Favor	30	Se recomienda la administración semanal de la terapia con Metotrexate en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Punto de Buena Práctica	☑	La dosis oral semanal de Metotrexate se puede administrar en 2 dosis con intervalo de 12 - 24 horas.
Débil en Contra	31	No se sugiere calcular la dosis semanal de Metotrexate por metro cuadrado de superficie corporal. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	32	Se sugiere 15mg semanal como dosis inicial de Metotrexate oral para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Fuerte a Favor	33	Se recomienda incrementar la dosis de Metotrexate a razón de 5 mg al mes hasta lograr alcanzar el objetivo terapéutico, o hasta la dosis máxima de 30 mg/semanapara el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Punto de Buena Práctica	☑	En pacientes con Artritis Reumatoide que reciben Metotrexate, se debe realizar hemograma y transaminasas cada mes del inicio del tratamiento por tres meses y posteriormente, cada tres meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de dos veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o se evidencia agranulocitosis, anemia o trombocitopenia en el hemograma o se presentan efectos gastrointestinales que no mejoran con el cambio de la vía de administración o con dosis óptimas de ácido fólico, el Metotrexate debe ser suspendido.
Débil a Favor	34	Se sugiere considerar el uso de Metotrexate por vía subcutánea o intramuscular en los pacientes con Artritis Reumatoide que hayan presentado falla terapéutica a la terapia oral. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Débil en Contra	35	No se sugiere la disminución de la dosis de Metotrexate en caso de cambio de vía oral a parenteral por falla terapéutica.

















		Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○
Fuerte a Favor	36	Se recomienda el uso del Ácido Fólico o Ácido Folínico en los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben Metotrexate para disminuir la toxicidad y mejorar la adherencia. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Practica	☑	La dosis de ácido fólico o folínico se individualizará para cada paciente y debe ser entre 5 a 35 mg por semana.
Punto de Buena Practica	☑	El día en que se administre el Metotrexate, se debe evitar la administración Ácido Fólico o Folínico.
Fuerte a Favor	37	Se recomienda el uso de Leflunomida como alternativa al tratamiento con Metotrexate en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Débil a Favor	38	Se sugiere el uso de Leflunomida vía oral a dosis de 20 mg/día o 100 mg/semana, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	39	Se recomienda el uso de Sulfasalazina a dosis de 1.5 a 3gr/día por vía oral, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Débil a Favor	40	Se sugiere el uso de Azatioprina vía oral a dosis de 2mg/kg/día para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	41	Se recomienda el uso de Hidroxicloroquina vía oral a dosis de 200mg/día para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	La Cloroquina puede usarse como sustituto de hidroxicloroquina a dosis de 250mg al día (150 mg base).
Fuerte en Contra	42	No se recomienda el uso del Auranofina para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**

















Débil a Contra	43	No se sugiere el uso de Ciclofosfamida para el tratamiento de actividad articular en los pacientes con Artritis Reumatoide establecida. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte en Contra	44	No se recomienda el uso de Ciclosporina para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte en Contra	45	No se recomienda el uso del Oro Inyectable para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide establecida. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte en Contra	46	No se recomienda el uso del D-penicilamina para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide establecida. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de buena práctica	☑	En caso de elevación de enzimas hepáticas, antes de definir la causa como hepatotoxicidad secundaria a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, se debe descartar otras causas frecuentes como: hígado graso, infección por virus hepatotrópos, hepatitis autoinmune y uso concomitante de otros fármacos o sustancias hepatotóxicas de uso tradicional (p.ej. herbolaria).
Débil a Favor	47	Se sugiere el uso de Adalimumab a dosis de 40mg subcutáneo cada 2 semanaspara el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja⊕○○○**
Débil a Favor	48	Se sugiere el uso subcutáneo de Certolizumab pegol a dosis de 200 mg cada 2 semanas o a dosis de 400 mg cada 4 semanas en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Débil a Favor	49	Se sugiere el uso subcutáneo de Etanercept a dosis de 25 mg 2 veces por semana o de 50 mg/semana para el tratamiento de lospacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	50	Se sugiere el uso de Golimumab a dosis de 50 mg subcutáneo cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide.
















		Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O
Débil a Favor	51	Se sugiere el uso de Infliximab endovenoso a dosis de 3mg/kg cada ocho semanaspara el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de buena práctica	☑	La dosis de inicio para el infliximab es de 3 mg/kg endovenoso, semana 0,2 y 6 y se continúa con el esquema presentado. En caso de no respuesta, la dosis de Infliximab endovenoso, se puede incrementar de 5 a 10 mg/kg cada 8 semanas ó 3 mg/kg cada 4 semanas.
Débil a Favor	52	Se sugiere el uso de Abatacept endovenoso cada cuatro semanas a dosis de 500mg en pacientes con menos de 60Kg de peso, a dosis de 750mg en pacientes con 60 a 100kg de peso o a dosis de 1000mg en pacientes con peso mayor a 100Kg, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	El Abatacept subcutáneo puede ser considerado como una alternativa al abatacept endovenoso a razón de 125mg semana en pacientes con Artritis Reumatoide.
Débil a Favor	53	Se sugiere el uso de Rituximab endovenoso a dosis de 1000 mg los días 0 y 15 para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	La reinfusión de Rituximab debe ser individualizada y no debe repetirse antes de 16 semanas.
Débil a Favor	54	Se sugiere el uso de Tocilizumab endovenoso a dosis de 8mg/kg cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	En caso de elevación de enzimas hepáticas o disminución leve de neutrófilos o plaquetas, se debe disminuir la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg cada 4 semanas. En caso de disminución de neutrófilos inferior a 1 **células x 10**^{9}/l, de plaquetas inferior a 100 **células x 10**^{9}/l o elevación de transaminasas superior a 3-5 veces el valor superior de normalidad, se debe suspender el medicamento.










Fuerte en Contra	55	No se recomienda el uso de Anakinra para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	56	Se sugiere el uso de Tofacitinib a dosis de 5 mg vía oral cada 12 horas en adultos con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	No se recomienda el inicio de Tofacitinib en casos de hemoglobina menor a 9 g/dl, neutrófilos menores a 1 células X $\mathbf{10}^{9/}$ l o de recuento de linfocitos inferior a 0,5células X $\mathbf{10}^{9/}$ l. En caso de hemoglobina menor a 8g/dl o de un descenso en sus niveles igual o menor a los 2 g/dl, se debe suspender el medicamento. Puede usarse solo o en combinación con Metotrexate u otros FARME no biológicos y NO debe administrarse con otros biológicos, ni con otros inmunosupresores potentes como azatioprina o ciclosporina.
Fuerte a Favor	57	Se recomienda que los pacientes con falla terapéutico a un FARME sintético convencional diferente a Metotrexate, reciban como primera opción la administración de monoterapia con Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	58	Se recomienda la adición de un segundo FARME sintético convencional en los pacientes con Artritis Reumatoide con falla terapéutico a la Monoterapia con este mismo grupo terapéutico. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	59	Se recomienda el uso de terapia combinada de Leflunomida + Metotrexate para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide con falla terapéutica a la monoterapia con Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Punto de Buena práctica	☑	La terapia con FARME biológico se indica en pacientes con Artritis Reumatoide Temprana o Establecida con actividad moderada-alta con falla terapéutica, falta de tolerancia o cuando este contraindicada la combinación de 2 o más FARMEs sintéticos convencionales (habiendo usado metotrexate).







Débil a Favor	60	Se sugiere en pacientes con falla terapéutica a FARME biológico tipo Anti Factor de Necrosis Tumoral α (anti-TNF-α), sean modificados a cualquier otro FARME biológico o FARME sintético contra dianas específicas. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Débil a Favor	61	Se sugiere el uso de Tofacitinib en adultos con Artritis Reumatoide con fallo terapéutico a terapia combinada de FARMEs o terapia biológica. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte en Contra	62	No se recomienda el uso de aspirina para el manejo del dolor, en pacientes con Artritis Reumatoide que reciben Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	63	No se sugiere administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con Artritis Reumatoide, durante el día que reciben Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	64	No se sugiere el uso de terapia combinada (AINEs, Paracetamol, opoides debiles, opiodes fuertes o neuromodulares) para el manejo del dolor, en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de buena práctica	☑	El manejo analgésico en los pacientes con Artritis Reumatoide sin control o para la mejoria del dolor con la terapia de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se debe individualizar teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales de la pirámide análgesica.

1.17.5 PREGUNTA 5. ¿CUÁL ES EL MANEJO MÁS EFECTIVO Y SEGURO EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN REMISIÓN?

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	65	Se sugiere identificar a los pacientes mayores de 16 años co











		Artritis Reumatoide que tengan durante un año una buen respuesta clínica mediante criterios EULAR, con el ánimo d re-evaluar el tratamiento proporcionado. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	66	Se recomienda mantener el esquema terapéutico en los pacientes con Artritis Reumatoide establecida que presentan signos de remisión. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Débil a Favor	67	Se sugiere suspender la terapia farmacológica en los pacientes con Artritis Reumatoide temprana que alcancen remisión por más de 12 meses. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

1.17.6 PREGUNTA 6. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS MÁS EFECTIVAS Y SEGURAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE?

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	68	Se recomienda el uso de estrategias educativas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	69	Se recomienda el uso de programas de Auto-cuidado para el manejo de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	70	Se recomienda el uso de la Terapia Ocupacional para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	71	Se recomienda la educación en protección articular en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte en Contra	72	No se recomienda el uso de guanteletes de muñeca durante el trabajo, en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**

Fuerte a Favor	73	Se recomienda el uso de férulas para la muñeca durante el reposo, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte a Favor	74	Se recomienda el uso de plantillas semirígidas y de zapatos con profundidad adicional para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Punto de buena practica	☑	En los pacientes con Artritis Reumatoide que se encuentren en remisión de la inflamación articular y que no tengan ningún tipo de contraindicación, el entrenamiento en capacidad aeróbica en tierra y el ejercicio en agua puede considerarse como parte del programa de tratamiento del paciente.
Fuerte a Favor	75	Se recomienda el uso del movimiento pasivo continuo en pacientes con Artritis Reumatoide durante el postoperatorio de remplazo total de rodilla. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Débil en Contra	76	No se sugiere el uso de la acupuntura para el tratamiento de la actividad inflamatoria articular en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	77	Se sugiere el uso de la electroacupuntura para disminuir el dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	78	Se sugiere el uso de TENS con acupuntura en la mano para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	79	Se sugiere el uso de la estimulación eléctrica fija y modelada para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide con compromiso de la mano. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	80	Se sugiere el uso de la terapia laser de bajo nivel (clases I, II y III) para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**

Fuerte a Favor	81	Se recomienda el uso del ultrasonido terapéutico en la mano como parte del tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Débil en Contra	82	No se sugiere la utilización de cera en las manos como una alternativa terapeutica analgésica en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	83	Se sugiere el uso de la termoterapia para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	84	Se sugiere el uso de Onagra, borraja, aceite de semilla de grosella negra (Evening Primerose, borage, blackcurrant seed oil) conteniendo Acido Gama linolenico en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	85	Se sugiere el uso del Tai Chi para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Débil a Favor	86	Se sugiere el uso del Yoga para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Punto de Buena Práctica	☑	En los pacientes con enfermedad activa o no controlada, la práctica de Yoga y del Tai Chi debe limitarse.
Débil en Contra	87	No se sugiere el uso del Moxibustión para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Fuerte a Favor	88	Se recomienda asesorar a los pacientes con Artritis Reumatoide con respecto a su cuidado nutricional. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Punto de buena practica	☑	En los casos de complicaciones articulares, ligamentarias o tendinosas secundarias a la Artritis Reumatoide se debe considerar el manejo interdisciplinario con el grupo médico correspondiente (fisiatría, ortopedia, cirugía plástica).

1.18 PRIORIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA GPC PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

RECOMENDACIONES CLAVE PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA
1. Se recomienda el uso de los criterios clasificatorios para Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010 en pacientes de 16 años o más que presenten signos y síntomas de inflamación articular reciente (6 o más semanas), en al menos una articulación y en quienes esta no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, osteoartritis).   ***2. Se recomienda el uso de los anticuerpos Anti-Citrulina y del Factor Reumatoide IgM para establecer el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide.***   ***3. Se recomienda el inicio temprano del tratamiento (antes de 4 meses a partir del inicio de los síntomas) en los pacientes con sospecha de Artritis Reumatoide.***   ***4. Se recomienda el uso de la estrategia intensiva (tratamiento escalonado con ajuste trimestral de la medicación) para el manejo de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana.***

5. Se recomienda que el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide se encuentre dirigido a lograr la remisión o la baja actividad de la enfermedad (estrategia treat to target).

6. Se recomienda el inicio de monoterapia con FARMEs sintético convencional en pacientes "naive" con Artritis Reumatoide Temprana con actividad de la enfermedad baja a moderada y que presenten dos o menos factores de mal pronóstico.

7. Se sugiere como dosis inicial de Metotrexate oral a dosis de 15 mg semanal para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide.

8. Se recomienda la adición de un segundo FARME sintético convencional en los pacientes con Artritis Reumatoide con falla terapéutico a la Monoterapia con este mismo grupo terapéutico.

9. Se recomienda mantener el esquema terapéutico en los pacientes con Artritis Reumatoide establecida que presentan signos de remisión.

10. Se recomienda el uso de estrategias educativas para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

11. Se recomienda el uso de la Terapia Ocupacional para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

Para lograr que esta GPC sea efectiva, el GDG realizó con la ayuda del equipo de implementación un documento con los planes y las estrategias específicas para la diseminación e implementación de la guía el cual puede ser consultado en el anexo del presente documento. También se construyeron materiales adicionales tales como: un documento resumen (guía corta), herramientas educativas (guía de pacientes) y de soporte clínico (anexos clínicos y flujogramas). Dicho material adicional puede ser consultado en la página web del ente gestor (Ministerio de salud y Protección Social, Colombia).

1.19 GLOSARIO

Agranulocitosis: disminución del número de neutrófilos3 por debajo de 1,000 - 1,500 cel/mm^3.

AINE : anti inflamatorios no esteroideos

Anticuerpos Anticitrulinas: son una clase de autoanticuerpos dirigidos contra una o más proteínas del propio individuo. Es una proteína inmune (anticuerpos) que se une a un aminoácido no estándar (citrulina) que se forma mediante la eliminación de los grupos amino de los aminoácidos naturales, arginina.

anti TNFa.: bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa

Artritis Reumatoide: enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la destrucción progresiva de las articulaciones sinoviales y que se acompaña habitualmente de edema y de dolor articular.

Baja actividad o remisión: criterios de remisión basados en una clasificación categórica (como criterios de respuesta ACR / Respuesta EULAR) y en un índice clinimétrico de actividad como el DAS 28.

Clinimetría: conjunto de escalas e índices, que miden diferentes variables de una enfermedad (actividad, calidad de vida, funcionalidad, daño, etc).

Criterios de respuesta ACR: Los criterios de mejoría del ACR, definen un resultado dicotómico (respuesta/no respuesta) según los siguientes criterios:

- Mejoría igual o superior al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas.
- Mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física.

Estos criterios vienen denominándose ACR20, reflejando la necesidad de mejoría del 20% en cada uno de los parámetros, valor considerado como punto de corte clínicamente relevante. Algunos autores han propuesto elevar este requisito al 50% (ACR50) ó 70% (ACR70).

Erosión ósea: es la destrucción del hueso cortical periarticular, una característica típica observada a nivel radiológico en pacientes con artritis reumatoide avanzada, ocurre como resultado de resorción local excesiva e inadecuada formación ósea.

Epítope compartido: corresponde a la secuencia de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA), se asocia a un incremento de la susceptibilidad a Artritis Reumatoide y a la gravedad de la enfermedad.

Escala Visual Análoga: es una herramienta que permite el abordaje para medir el dolor dentro una línea donde un extremo marcado con “no dolor” y otro extremo que indica “el peor dolor imaginable”.

Estrategia Treat To Target: (tratamiento hacia el objetivo), estrategia que trata de llevar al paciente a un control adecuado de su enfermedad teniendo un objetivo terapéutico bien identificado (remisión o baja actividad). Si no se ha logrado el objetivo, se realizan ajustes terapéuticos apropiados en cada visita hasta lograrlo.

Estudio TICORA : *(TIght Control of Rheumatoid Arthritis)*el estudio que ejemplifica de manera clara los beneficios de una estrategia de control estricto en pacientes con artritis reumatoide

Estudio CAMERA: (*Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis)*. Este estudio evaluó el control estricto con ajuste terapéutico en caso de no respuesta

Estudio COBRA: (Combinatie therapie Bij Reumatoide Artritis) estudio que compara en pacientes con Artritis Reumatoide temprana y activa la combinación de sulfasalazina y metotrexate y altas dosis de prednisolona por 28 semanas, comparada con el grado de control que se alcanza solo son sulfasalazina.

Estudio FIN-RACo: The Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy (FIN-RACo) trial: El objetivo del estudio era comparar la eficacia del esquema triasociado (metotrexate, sulfasalazina e hidroxicloroquina) con respecto a la monoterapia con sulfasalazina o metotrexate, en pacientes con artritis reumatoide temprana (menos de 2 años de evolución).

Evaluación Global realizada por el Médico: es una herramienta subjetiva, donde el paciente punta entre 0 y 100 el estado global de salud del paciente.

Factor Reumatoide: es un autoanticuerpo del tipo IgM producido contra la fracción Fc de la inmunoglobulina G (IgG).

Grandes articulaciones: se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas o tobillos.

HAQ Health Assessment Questionnaire: Se trata de un cuestionario desarrollado para valorar la discapacidad y la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.





Hepatotoxicidad: enfermedad hepática tóxica inducida por drogas implica daño —sea funcional o anatómico — del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos.

HLA (Antígeno Leucocitario Humano): es un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario. Las formas en que son transmitidas de padres a hijos constituyen un sistema también denominado complejo mayor de histocompatibilidad. Tienen una función importante en la respuesta inmunitaria a las sustancias extrañas

IL: interleuquina: con proteínas sintetizadas por los linfocitos y su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones de estas poblaciones de células del sistema inmunitario, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas y factores, entre otras.

Índice articular de Ritchie: Incluye la evaluación solo de dolor en 53 articulaciones y se calcula sobre 26.

Índice DAS_{44}: Índice para evaluar la actividad en AR consiste en el conteo de las articulaciones dolorosas e inflamadas de 28 posibles, la VSG y la valoración global del paciente mediante una escala visual análoga (0 – 100).

Índice DAS_{28}: Índice para evaluar la actividad en AR consiste en el conteo de las articulaciones dolorosas e inflamadas de 28 posibles, la VSG y la valoración global del paciente mediante una escala visual análoga (0 – 100).







Índice de Sharp/van der Heijde: índice de severidad radiológica, el se basa en el índice de Sharp el cual fue modificado en 1989 por van der Heijde reduciendo el número de articulaciones evaluadas para erosiones a 32 en manos y 30 para Disminución de espacio Articular. El puntaje total va de 0 a 448 y resulta de la suma de la calificación de erosiones y DEA.

Índice de Sharp: método de evaluación radiológico de manos y carpos, 34 áreas para erosiones y 36 áreas para Disminución de espacio Articular en manos. La escala de erosiones va de 0 a 170 puntos, mientras que la de Disminución de espacio Articular va de 0 a 144, con un puntaje total de 0 a 314 puntos.

Janus Kinasas: Las janus quinasas (JAK) son una familia de proteínas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citoquinas. Son tirosinas quinasas no específicas. Forman parte de vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica.

Metaloproteinasas: enzima que genera proteólisis, y que en su funcionamiento es necesaria la presencia de metales como zinc o cobalto. Adicionalmente, se encuentran las metaloproteinasas de matriz que son enzimas que pueden descomponer colágeno, que se encuentra en los espacio entre las células de los tejidos.

Monoterapia secuencial: estrategia que se inicia con metotrexate, se continúa rotando a otros sFARMEs o combinación de ellos con opción de adición de glucocorticioide o escalonamiento a terapia bFARME.





Nódulos Reumatoides: es un proceso inflamatorio subcutáneo y constituye una manifestación extra-articulares clásica de artritis reumatoide.
Son nódulos subcutáneos, de 1-5 centímetros de diámetro, de consistencia firme y no muestran signos inflamatorios, adheridos a planos profundos. Las localizaciones más frecuentes son las zonas de flexión y roce como los codos, los dedos de las manos, las rodillas y los pabellones auriculares.

Oligoarticular: Artritis de dos a cuatro articulaciones.

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials.

Paciente Naive: paciente no expuesto previamente a medicamentos.

Poliarticular: Artritis de más de cuatro articulaciones.

Proteína C Reactiva: es segregada en el hígado cuando hay una inflamación aguda, infección o degradación tisular en el organismo.

Puntaje de Larsen modificado: método de evaluación del daño articular, evaluación radiológica de 32 articulaciones o zonas articulares en manos y pies. Este método evalúa con la misma escala las erosiones como la DEA, alcanza una calificación total que oscila de 0 a 160 puntos.

Reactantes de fase aguda: proteínas de carácter heterogéneo, sintetizadas a nivel hepático, cuya característica fundamental es su liberación a nivel sistémico, y por tanto







cuantificación serológica en una determinación analítica habitual en todos los procesos de inflamación y necrosis tisular.

Respuesta EULAR: Los criterios de respuesta o mejoría propuestos por el grupo EULAR aplican el DAS28 para sus consideraciones. Clasifica a los pacientes en buenos, moderados o no respondedores, utilizando la magnitud de cambio en el DAS y el nivel de actividad alcanzado según el DAS. El cambio de 1.2 (dos veces el error de medición) del DAS28 en un paciente individual se considera como un cambio significativo. Así un paciente que tiene un cambio significativo (Δ DAS >–1.2) y también alcanza un nivel de actividad Bajo (DAS28 ≤ 3.2), se clasifica como buen respondedor.

Sinovitis: Artritis que compromete la cápsula articular (sinovial) de las articulaciones de tipo sinovial.

Terapia FARME: terapia que involucra, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, se dividen en químicas y biológicas. Las primeras comprenden un grupo heterogéneo de moléculas de síntesis química con diferentes propiedades farmacocinética y con blancos terapéuticas no siempre claras ni específicas. Los agentes biológicos son producidos a partir de cultivos celulares. Actúan como antagonistas específicos en diversos pasos de la inmunopatogenia de la enfermedad.
sFARMEs: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos
bFARMEs: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad biológicos
csFARMEs: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad: sintéticos convencionales.
tsFARME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos contra objetivo específico (target).

Terapia Step-Up (paso a paso): es una modalidad de Terapia combinada que se realiza paso a paso, Iniciado con monoterapia y posteriormente combinación de sFARMEs y si no hay respuesta Glucocorticoides, y si no responde terapia combinada con metotrexate, mas biológico, el cual se modifica de acuerdo a la actividad de la enfermedad.

Tomografía por emisión de positrones (PET): es una técnica de imagen sensible, cuantitativa, y no invasiva que visualiza cambios funcionales en los tejidos.

Velocidad de sedimentación Globular (VSG): La velocidad de sedimentación globular (VSG) es uno de los reactantes de fase aguda que indica la presencia y la intensidad de un proceso inflamatorio. Nunca es diagnóstico de una enfermedad específica. Depende de la agregabilidad entre hematíes, que ocurre cuando hay un aumento de la concentración plasmática de proteínas asimétricas. Por tanto, en general, su aumento indica una elevación del fibrinógeno o de otras proteínas asimétricas. Sus valores vienen definidos mediante el método Westergren, aunque existe otro método, como el Wintrobe, menos preciso.

Virus hepatotropos: virus que tiene trofismo hepático, es decir, aquellos que provocan hepatitis. Existen específicos como : virus de hepatitis A, B, C, D, E, F, G. Los más importantes son los virus A, B, C y, en menor medida, el D y el E, siendo los últimos, F y G los últimos descritos y los menos estudiados. Otros virus no específicos son: Virus de Epstein-Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV).





1.20 REFERENCIAS

1. Cardiel, M.H. and J. Rojas-Serrano, Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. Clin Exp Rheumatol, 2002. 20(5): 617-24.
2. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. 2nd ed. Oxford:Oxford University Press; 2001
3. Weiss JE, Ilowite N. Juvenile Idiopatic Arthritis. Rheum Dis Clin Am 2007;Vol 33(4):441-470
4. Ravelli A and Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007; 369(9563): 767-78
5. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al., Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor ? monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. The Lancet 1999; 354(9194): 1932-1939.
6. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al, Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000; 343(22): 1594-602.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis & Rheumatism 2010; 62(9): 2569-2581.
8. Neogi T, Aletaha D, Silman A, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al., The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism













classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. Arthritis & Rheumatism 2010; 62(9): 2582-2591.

9. Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2012;39(2):212-7











CAPITULO 2. METODOLOGÍA

2.1 COMPOSICIÓN DEL GRUPO

El grupo contó con la participación de expertos temáticos en reumatología, medicina interna, radiología, fisiatría, ortopedia, medicina general, enfermería, nutrición, terapia física, química farmacéutica, comunicaciones, salud pública y diseño de políticas. Así mismo, también hicieron parte de este proceso expertos pertenecientes a otras áreas del conocimiento como epidemiología clínica, economía de la salud, estadística, investigación cualitativa y en búsquedas de la literatura médica, quienes contribuyeron con la identificación, evaluación y síntesis de la evidencia que sirvió de sustrato para la formulación de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica. El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) también recibió apoyo por parte de los representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social) y del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) quienes brindaron acompañamiento a lo largo de este proceso.

Al momento de la socialización de los alcances y objetivos, selección de las preguntas, priorización de los desenlaces y durante la generación de las recomendaciones, el grupo contó con la participación de los representantes de los pacientes y cuidadores quienes brindaron su perspectiva. No se vincularon pacientes al interior del GDG dado que habitualmente los pacientes que padecen la condición de interés o bien las agremiaciones que los reúnen, tienen algún tipo de contacto con la industria farmacéutica. Hecho que el grupo desarrollador consideró un conflicto de interés insalvable para su participación al interior de GDG.





Finalmente, mediante la conformación de una base de datos de instituciones, organizaciones y grupos de interés, se identificaron otros actores interesados quienes fueron invitados a participar en los momentos de decisión para recibir su retroalimentación. Se contó con la participación de las siguientes instituciones:

- Ministerio de Salud y Protección Social
- Instituto Nacional de Salud
- Secretaría Distrital de Salud
- Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral -ACEMI
- Federación Médica Colombiana
- Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
- Asociación Colombiana de Reumatología
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- Asociación colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Sociedad Colombiana de Pediatría
- Sociedad Colombiana de Medicina Familiar
- Médicos Generales Colombianos
- Asociación Colombiana de Fisioterapia -ASCOFI
- Asociación Colombiana del Dolor
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo
- Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación –AFIDRO
- Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático
- Academia Nacional de Medicina













El Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual apoyó al GDG en la búsqueda sistemática de la literatura, en la consecución de los artículos de estudios primarios y en la organización de las reuniones de consenso y de socialización.

2.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Al momento de presentar la postulación a la Convocatoria 563 de 2012 por medio de la cual se seleccionó al GDG, se dejó por escrito y de antemano constancia de los potenciales conflictos de interés de los participantes (miembros del GDG) para su desarrollo. Este documento fue elaborado y firmado por parte de cada uno de los participantes y fue entregado al momento de iniciar el proceso de concurso de méritos, con el ánimo que las acciones de sus miembros fuera un proceso transparente.

Una vez se presentaron los resultados de la Convocatoria, se dio inicio al proceso de manera formal y el líder de la guía y su equipo, suscribieron el documento de Declaración de Conflicto de Interés para analizar la existencia de cualquier tipo interés de índole: económico personal, económico no personal, no económico personal ó económico personal de un familiar. Posteriormente se realizó una reunión de consenso por parte del GDG en donde se estudió por parte de todos los miembros y de forma independiente, la declaración de todos los integrantes el equipo.

Finalmente, se decidió la participación por consenso, de todas las personas en esta condición. No se documento duda para la inclusión de algún candidato y en caso de haber existido esta hubiese sido resuelta mediante la consulta con un número plural de














miembros del GDG. Los documentos de declaración de conflictos de interés fueron publicados en página web de la Alianza CINETS

2.3 DEFINICIÓN DE LOS ALCANCES Y OBJETIVOS

Con el ánimo de servir de apoyo a los profesionales de la salud adscritos a los diferentes niveles de atención y enfocados en brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia, los alcances y objetivos de la guía de práctica clínica fueron definidos mediante consenso entre el ente gestor y el GDG.

En primera instancia el GDG, mediante una revisión de literatura redactó un documento que contenía los temas y subtemas, los objetivos, los antecedentes y la justificación para generar esta guía de práctica clínica (GPC), considerando la heterogeneidad en la práctica médica, la disponibilidad de nueva evidencia, la existencia de nuevas opciones terapéuticas, la existencia de problemas de calidad en la práctica y los costos derivados de la atención en salud de la patología objeto de la guía. También se definieron los tópicos abordados y no abordados, la población objeto y blanco de la guía y los aspectos clínicos centrales de la guía.

En reunión sostenida con representantes de cada una de las áreas del Ministerio y del IETS, se presentó el documento y se discutió su contenido definiendo a través de consenso no formal los alcances y objetivos, los tópicos abordados y no abordados, la población objeto y blanco al igual que los aspectos clínicos centrales de la guía en cumplimiento con los lineamiento de la Guía Metodológica[2]. Una vez estructurado el nuevo documento que incorporaba las recomendaciones y las modificaciones sugeridas







por el ente gestor, el documento fue publicado en la página web de la Alianza CINETS durante 30 días, con el ánimo de recibir comentarios y sugerencias por parte de los actores interesados.

Los comentarios y sugerencias recibidos, fueron analizados e incorporadas por el GDG, siguiendo una metodología sistemática y rigurosa[2]; para tal fin, el GDG contó con el apoyo de expertos en investigación cualitativa y en comunicación y medios. De esta forma, se realizaron las modificaciones pertinentes y se consolidó el documento que definió finalmente los alcances y objetivos de la Guía.

2.4 FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y ECONÓMICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Una vez definidos los alcances y los objetivos de la guía de práctica clínica, el GDG revisó los algoritmos de manejo sugeridos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR)[1] y por parte de otras entidades de reconocida experiencia en el tema, cuya publicación fuera reciente y que implementaran los preceptos de la medicina basada en la evidencia (Guías de Práctica Clínica). La revisión de los procesos que conforman la atención clínica de los pacientes con artritis reumatoide también sirvió como herramienta para identificar los problemas existentes en la prestación de los servicios por parte de los profesionales de la salud.

De esta forma se identificó la existencia de una variabilidad injustificada y la carencia de un manejo escalonado y racional de la entidad, lo que sirvió de sustrato para la formulación de las preguntas preliminares (genéricas) para ser incluidas en la guía de





práctica clínica. Es necesario anotar que la priorización y selección de las preguntas también se centró en aquellas que tuvieran la mayor evidencia disponible, fueran factibles de desarrollar e implicaran la mayor morbilidad, mortalidad y el mayor impacto sobre la calidad de vida de la población objeto de la guía. Con base en esto y fundamentados en la experiencia clínica, el GDG formuló las preguntas clínicas y económicas.

Ulteriormente, las preguntas genéricas fueron convertidas a preguntas específicas mediante su estructuración en formato PICO(Población, Intervención, Comparación y Desenlaces) acorde a lo sugerido por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral del Ministerio de Salud y Protección Social[2] sin dejar de tener en cuenta la categoría a la cuál correspondía la pregunta y los tipos de estudios de preferencia a elegir como fuente de evidencia para dar solución a las preguntas planteadas. El componente "Tiempo" no fue considerado para el desarrollo de las preguntas PICO dado que la guía incluirá a todos los pacientes con artritis reumatoide independiente de la temporalidad de la enfermedad.

Como parte final del proceso que dio origen a la selección de las preguntas, el grupo de Evaluaciones Económicas en conjunto con los expertos clínicos de la guía realizaron un ejercicio de apreciación y priorización que conllevó a definir las preguntas económicas susceptibles de ser abordadas por la guía de práctica clínica. La selección y priorización de las preguntas preliminares tuvo en cuenta[2]:

- *La relevancia de la evaluación económica*







- *La necesidad de evaluación económica* (Diferencias apreciables en los costos y en la efectividad entre las alternativas consideradas, evidencia de alta calidad sobre la eficacia de las alternativas consideradas, alguna de las alternativas no está incluida en el POS)

El listado final de las preguntas que contemplan el consumo de recursos "R" se definió por medio de un proceso de consenso no formal al interior del GDG y se terminó de ajustar posterior a la búsqueda y evaluación de las guía de práctica clínica existentes. Finalmente, se procedió a la formulación estructurada de las potenciales preguntas de evaluación económica según los criterios PICO + R.

El documento preliminar que contenía el listado de preguntas clínicas y económicas fue presentado y concertado con el ente gestor a través de consenso no formal, consolidando de esta forma el listado de preguntas a ser incluidas en la guía de práctica clínica. Posteriormente al momento de la socialización, las preguntas generales y específicas fueron presentadas a los asistentes con el ánimo de obtener comentarios y sugerencias, así como para incluir la perspectiva de los participantes. Las preguntas también estuvieron disponibles por un lapso de 30 días en la página web de la Alianza CINETS. Al finalizar este proceso, se generó un listado de preguntas clínicas y económicas clasificadas de acuerdo con los diferentes pasos de manejo para el problema clínico, configurando la estructura general para el contenido de la guía.

Los comentarios y sugerencias recibidas, fueron analizadas e incorporadas por el GDG y el ente gestor siguiendo una metodología sistemática y rigurosa[2]; para tal fin, el GDG contó con el apoyo de expertos en investigación cualitativa y en comunicación y medios. De esta forma, se incorporaron las modificaciones pertinentes y se consolidó el





documento que definió las preguntas clínicas y económicas de la guía de practica clínica.

2.5 IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE LOS DESENLACES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Para identificar los desenlaces más relevantes a incluir al interior de la guía de práctica clínica, el grupo desarrollador de la guía efectuó una búsqueda en la literatura para identificar el conjunto de desenlaces críticos para los pacientes, los clínicos y aquellos sustitutos para cada una de las actividades, procedimientos e intervenciones de detección temprana, diagnóstico y tratamiento. Una vez identificados, se elaboró un listado de los desenlaces susceptibles de evaluación para cada una de las preguntas teniendo especial atención en considerar no solamente los desenlaces favorables sino también aquellos que reflejan los riesgos y efectos adversos de las intervenciones, los costos y demás consideraciones económicas propias del tema en estudio[3,4].

Cada desenlace fue clasificado como crítico, importante no crítico y no importante para los pacientes con base a una escala de 9 unidades sugerida por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral del Ministerio de Salud y Protección Social[2] y propuesta por el grupo GRADE[3,4]. Para facilitar la evaluación de este aspecto se creó una plantilla de calificación la cual fue distribuida por medios electrónicos a todos los miembros del GDG y demás expertos temáticos para su calificación de forma independiente. El listado de los desenlaces también estuvo disponible por 30 días en la página del la Alianza CINETS con el objetivo de captar y conocer la perspectiva de los







pacientes y demás actores interesados en la guía. Los diferentes desenlaces fueron clasificados en concordancia a la escala que se presenta a continuación:

Tabla 1 Jerarquía de los desenlaces de acuerdo con la importancia para los pacientes[3,4]

NO IMPORTANTE			IMPORTANTE NO CRÍTICO			CRÍTICO		
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**

Al final se examinaron los puntajes mediante el cálculo de su media para posteriormente en consenso no formal se proceder a clasificarlos e identificar aquellos críticos e importantes no críticos para tenerlos en cuenta durante el análisis y la toma de decisiones[3,4].

2.6 DESARROLLO O ADAPTACIÓN DE UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA

Una vez formuladas las preguntas clínicas, el GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica orientada a identificar las guías nacionales e internacionales disponibles, con el ánimo de definir la necesidad de desarrollar de *novo* o bien la pertinencia de adaptar alguna de las guía de practica clínica existentes. Para ello y siguiendo los lineamientos propuestos por el manual del Ministerio de Salud y Protección Social[2], se implementó la siguiente metodología:

2.6.1 BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA





El Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual realizó una búsqueda sistemática de la literatura, orientada a identificar las guías de practica clínica nacionales e internacionales disponibles. Durante el escrutinio de la evidencia, se emplearon técnicas altamente sensibles[9], buscando identificar el cuerpo de la evidencia (guías de práctica clínica) referente a la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. La búsqueda se realizó en once bases de datos electrónicas pertenecientes a entidades desarrolladoras de Guías, repositorios electrónicos de guías de práctica clínica y motores de búsqueda no especializados. La descripción detallada de las estrategias de búsqueda implementadas al interior de cada base de datos, se presenta en las tablas de resumen en los anexos del presente documento.

2.6.2 REVISIÓN DE TÍTULOS Y SELECCIÓN DE GUÍAS ELEGIBLES PARA EVALUACIÓN DE CALIDAD

El conjunto de guías de práctica clínica recuperadas mediante la estrategia de búsqueda, fue evaluado por parte de dos miembros del GDG con el ánimo de excluir aquellas guías claramente no relevantes. Para tal fin, se consideraron como criterios de selección de los alcances y objetivos, y la fecha de publicación y/o última actualización. Se conservaron aquellas guías de práctica clínica que hubiesen sido publicadas y/o actualizadas durante los tres últimos años y cuyos alcances y objetivos fueran similares a los propuestos para cada una de las guías.











El resultado preliminar de este proceso, fue validado de apariencia por parte de cada equipo y los resultados se presentan consolidados en los anexos del presente documento .

2.6.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GUIAS DE PRÁCTICACLINICA Y DE LA IMPLEMENTABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES

2.6.3.1 Evaluación de la calidad de las guías de practica clínica elegibles

Una vez detectadas las guías elegibles, se realizó la evaluación de su calidad a través de la aplicación del Instrumento AGREE II[5]. Cada guía fue revisada de manera independiente por dos expertos previamente entrenados en el uso de la herramienta quienes puntuaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios del instrumento. La calificación final se obtuvo mediante un proceso de estandarización de los puntajes de ambos evaluadores, de acuerdo a lo estipulado por la Colaboración AGREE (www.agreetrust.org)[5]. Una vez estandarizados los puntajes de los 6 dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía, el cual también fue estandarizado.

Siguiendo las recomendaciones de otros GDG internacionales, también se inspeccionó para cada guía el nivel de discrepancia al interior de cada dominio con el fin de identificar aquellos que necesitaban ser revisados y que sirvieron de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. Se presentó al grupo desarrollador de la guía y al panel de expertos temáticos y metodólogos, las guías seleccionadas al igual que aquellas excluidas hasta este punto











del proceso. Se conservaron aquellas guías que fueran recomendadas por parte de ambos evaluadores y que tuviesen un puntaje AGREE II[5] superior al 60% en el dominio de rigor metodológico. Las guías excluidas fueron revisadas de nuevo por parte de los expertos temáticos para determinar si era necesario recuperar alguna de ellas, en virtud de otros méritos (excelente formato o la presencia de preguntas clínicas no consideradas en guías de mayor calidad). No existió discrepancia en la selección de las guías y en caso de haber existido, este hubiese sido resuelto por consenso no formal.

2.6.3.2 Evaluación de la implementabilidad de las guías de práctica clínica consideradas elegibles

Para evaluar la aplicabilidad de las recomendaciones emitidas en las Guías elegibles, se aplicó el instrumento de Evaluación de implementabilidad de Guías (GLIA)[6]. Para tal fin, se procedió a identificar y a evaluar una de las recomendaciones clave pertenecientes al tópico de tratamiento para cada una de las guías elegibles, siempre y cuando esta contara una aceptable validez interna[5]. Por consiguiente sólo fueron analizadas la recomendación emanadas de aquellas guías cuyo puntaje hubiese sido al menos de un 60% durante la evaluación ponderada para el dominio de rigor metodológico de instrumento AGREE II[5].

La información obtenida a través de la aplicación de este instrumento (GLIA)[6] sirvió de sustrato al momento de tomar la decisión por parte del grupo de expertos temáticos y metodólogos de optar por el proceso de adaptación o bien, proceder al desarrollo *de novo*.







2.6.4 DECISIÓN DE ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE NOVO

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de la guía con el fin de determinar si era factible el proceso de adaptación o por el contrario era necesario el desarrollo *de novo*. Para ello, el GDG consolidó las actividades realizadas, creando una matriz de decisión la cual contempló los siguientes aspectos:

- *Actualidad:* Disponibilidad de las fechas y estrategias de búsqueda a partir de las cuales se emitieron las recomendaciones al interior de cada guía de práctica clínica elegible.
- *Calidad:* Evaluación estandarizada del dominio metodológico establecido por el instrumento AGREE II[5].
- *Consistencia de los alcances y objetivos:* Evaluación de consistencia y similitud de los alcances y objetivos establecidos por la guía de práctica clínica elegible y aquellos estipulados por el GDG.
- *Contenido de la Guía:* Resumen de las preguntas incluidas en la guía de práctica clínica elegible y que potencialmente podrían ser adaptadas para la guía de práctica clínica propuesta.
- *Aplicabilidad:* Recomendación final acerca de la implementabilidad de la guía de práctica clínica elegible, obtenida mediante la aplicación del instrumento GLIA[6].

Con respecto a la calidad de las guía identificadas para artritis reumatoide, tres de las guías sometidas a evaluación obtuvieron un puntaje AGREE II[5] superior al 60% en el dominio de rigor metodológico y fueron recomendadas por ambos







evaluadores para ser consideradas como susceptibles de adaptación; motivo por el cual se construyó la matiz de decisiones para las tres guías que cumplieron los criterios de selección y esta fue presentada en reunión sostenida por parte del grupo de expertos temáticos y metodólogos de la guía. Todas las guías fueron valoradas de forma global acorde a los componentes de la matriz de decisión reconociendo las falencias y fortalezas de cada una de ellas.

Tabla 2 Resumen de Decisiones

Grupo Desarrollador	**Concordancia con los alcance y objetivos de la GPC**	**Responde preguntas relevantes de la GPC**	**Calificación AGREE II**	**Disponibilidad de estrategias de búsqueda**	**Disponibilidad de tablas de evidencia**	**Implementa**	**Decisión del GDG**
GUÍA ARTRITIS REUMATOIDE							
Canadian Rheumatology Association.	PARCIAL	PARCIAL	RECOMENDADA	NO	NO	DUDOSO	**NO ADAPTAR**
American College of Rheumatology	Sí	PARCIAL	RECOMENDADA	SI	NO	SI	**ADAPTAR RECOMENDACIONES SELECCIONADAS**
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	PARCIAL	PARCIAL	RECOMENDADA	SI	SI	SI	**NO ADAPTAR**

El panel en pleno, optó en primera instancia por eliminar la guía perteneciente a la Asociación Canadiense de Reumatología[7] dado que no se dispone de las tablas de evidencia ni de las estrategias de búsqueda y que su evaluación en cuanto a la














aplicabilidad resulta dudosa. Para cada una de las dos guías restantes se analizaron la totalidad de los componentes de la matriz de decisión y de esta forma se optó por seleccionar la guía del Colegio Americano de Reumatología[1] dada su concordancia con los alcances y objetivos y en consideración que los algoritmos de manejo ofrecen un manejo escalonado y racional de la entidad lo que a consideración del grupo de expertos temáticos constituye el eje fundamental para esta guía.

2.7 PROCESO DE ADAPTACIÓN Y DESARROLLO DE NOVO

2.7.1 METODOLOGIA UTILIZADA PARA LA ADAPTACIÓN DE LA GUÍA "2012 UPDATE OF THE 2008 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS AND BIOLOGIC AGENTS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS" PUBLICADA EN EL AÑO 2012[1]

2.7.1.1 Verificación alcance y aplicabilidad

Como paso previo al proceso de adaptación al de la guía seleccionada y en concordancia con la metodología propuesta por el grupo ADAPTE[8] se verificó que los usuarios, población, intervenciones y desenlaces de la guía a adaptar fueran comunes con los planteados para esta GPC. En este orden de ideas, no se encontraron diferencias en estos aspectos que impidieran continuar con el proceso de adaptación.











2.7.1.2 Obtención permiso para adaptación

Por medio de correo electrónico se enviaron comunicaciones al American College of Rheumatology - *ACR* para solicitar el permiso de adaptación de la guía en mención. El Grupo Desarrollador de la Guía no recibió la autorización expresa del ACR para poder adaptar la guía lo que detuvo el proceso de adaptación a este paso y conllevó al desarrollo de novo también para esta guía.

2.7.2 DESARROLLO DE NOVO

Con el objeto de proporcionar evidencia confiable que soportara la toma de decisiones en salud, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para cada una de las preguntas de la GPC, siguiendo los lineamiento propuestos por la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social[2].

Inicialmente se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE y LILACS. En esta fase, se contó con el apoyo del Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual y de la documentalista de la guía para la obtención de todos los términos de búsqueda relacionados con cada una de las preguntas de la GPC. Se utilizaron los filtros sensibles[9] para identificar revisiones sistemáticas sin restricción de lenguaje o de rango de fecha de búsqueda.

Posteriormente y con el ánimo de identificar los estudios relevantes para resolver las preguntas formuladas, se realizó la lectura de títulos, resúmenes y de artículos en texto













completo (en caso de haber sido necesario) por parte de dos evaluadores de forma independiente siendo uno de ellos un experto metodológico y el otro un experto temático quienes aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión(características de la población diana y tipo de estudio). En caso de discrepancia con respecto a la inclusión potencial en uno de los artículos identificados, los evaluadores resolvieron el desacuerdo mediante consenso.

Al término de este proceso para cada una de las preguntas y sus respectivas búsquedas sistemáticas, se construyó un flujograma informando las referencias potenciales identificadas, el número de referencias excluidas, el motivo por el cual fueron excluidas, las referencias revisadas en texto completo y finalmente, los artículos que fueron seleccionados para evaluación y síntesis de la evidencia. Los diferentes flujogramas para cada uno de las preguntas pueden ser consultados en el anexo del presente documento.

La calidad de las revisiones sistemáticas obtenidas fue evaluada con el instrumento AMSTAR[10], el cuál fue reportado y considerado como de buena calidad si este fue superior a 7 de 11. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia con ayuda del programa GRADEpro Versión 3.6 y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE (Alta, Moderada, Baja y Muy baja)[3,4].

Para alcanzar la transparencia y simplicidad, el sistema GRADE califica la calidad de evidencia en uno de cuatro niveles: Alto ⊕⊕⊕⊕, Moderado ⊕⊕⊕○, Bajo ⊕⊕○○ y Muy bajo ⊕○○○3. La evidencia basada en ensayos clínicos controlados comienza en











calidad de la evidencia alta, pero nuestra confianza en la evidencia puede disminuir por muchas razones incluyendo[3,4]:

- Limitaciones del estudio (riesgo de sesgos)
- Inconsistencia en los resultados
- Aplicabilidad de la evidencia
- La precisión de los resultados
- El sesgo de publicación.

Pese a que los estudios observacionales (por ejemplo, estudios de cohorte o estudios de casos y controles) comienza en el rango de "Baja calidad" de la evidencia, esta se puede incrementar si la magnitud del efecto de la intervención es sustancial, si existe una clara relación dosis respuesta o si todos los sesgos plausibles podrían haber disminuido la magnitud del efecto de la intervención[3,4].

Por otra parte, la metodología GRADE ofrece dos grados de recomendación: "Fuerte" y "Débil"[3]. Cuando los efectos deseables de una intervención claramente sobrepasan los efectos indeseables o claramente no, el panel de la guía emitió una recomendación "Fuerte"[3,4]. Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención fueron menos claros ya sea a causa de: la calidad de la evidencia, de la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, de la incertidumbre acerca de que tanto la intervención representa un amplio consumo de recursos o bien, a causa de que la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables se encuentran muy cercanamente balanceados, el panel de la guía emitió una recomendación "Débil[3,4]".







Para aquellas preguntas en las que no se contó con revisiones sistemáticas, se realizó una búsqueda de estudios primarios partiendo de ensayos clínicos controlados, seguidos por estudios de cohorte, casos y controles y estudios descriptivos. Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE y LILACS sin restricción de lenguaje o de rango de fecha de búsqueda. Una vez surtidos el procedimiento previamente descrito para la selección de la literatura, los artículos recuperados también fueron evaluados por medio de las herramientas GRADE[3,4] en concordancia con el diseño del estudio, realizando los perfiles de evidencia y estableciendo la calidad de la evidencia a través de esta misma aproximación. Se construyeron tablas de evidencia para presentar de forma resumida las características de calidad de los estudios incluidos[3,4] y estas pueden ser consultadas en el anexo del presente documento.

Todas las búsquedas fueron diseñadas por parte de los miembros del GDG en colaboración con el grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual utilizando palabras en lenguaje natural, términos MESH, conectores y filtros[9]. Las diferentes búsqueda utilizadas pueden ser consultadas en el anexo del presente documento.

2.7.2.1 Formulación de recomendaciones

Posterior a la elaboración de los respectivos perfiles de evidencia para cada uno de los estudios considerados como relevantes y que daban respuesta a las preguntas planteadas en la guía, se procedió a construir la síntesis de la evidencia con el ánimo de generar el insumo necesario para la elaboración de las recomendaciones.










La síntesis de la evidencia y sus perfiles fueron presentados en el consenso de expertos con el fin de generar las recomendaciones de la guía de practica clínica[2]. El grupo de trabajo que participó en el consenso, también contó con el concurso de profesionales adscritos a diferentes áreas del conocimiento tales como epidemiólogos clínicos, estadísticos, expertos en investigación cualitativa, representante de pacientes, economistas y expertos en comunicaciones.

Para elaborar y generar la fortaleza y dirección de las recomendaciones, se utilizó la metodología GRADE[3,4] que considera la calidad de la evidencia, el balance riesgo-beneficio, los costos y las preferencias de los pacientes; aspectos que fueron discutidos por los participantes al interior de mesas de trabajo y presentados en plenaria para la construcción de las recomendaciones finales. También se formularon puntos de buena práctica clínica para las situaciones en las que no sería razonable evaluar alguna alternativa diferente a dicha práctica.

La metodología GRADE ofrece dos grados de recomendación: “Fuerte” y “Débil”[3]. Cuando los efectos deseables de una intervención claramente sobrepasan los efectos indeseables o claramente no, el panel de la guía emitió una recomendación “Fuerte”[3,4]. Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención fueron menos claros ya sea a causa de: la calidad de la evidencia, de la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, de la incertidumbre acerca de que tanto la intervención representa un amplio consumo de recursos o bien, a causa de que la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables se encuentran muy cercanamente balanceados, el panel de la guía emitió una recomendación “Débil[3,4].





Así mismo, para aquellas recomendaciones en las cuales no se llegó a consenso por parte del panel de trabajo, se procedió a realizar una votación usando la escala propuesta por la metodología GRADE[3,4] así:

Fuerza de la recomendación	**Fuerte a favor**	**Débil a favor**	**Sin Fuerza o Incierta**	**Débil en contra**	**Fuerte en contra**
Opinión personal del balance entre efectos deseables e indeseables de una intervención	Los efectos deseables claramente superan a los efectos indeseables	Los efectos deseables PROABLEMENTE superan a los efectos indeseables	Efectos claramente balanceados o balance incierto	Las consecuencias indeseables PROBABLEMENTE superan a los efectos deseables	Los efectos indeseables claramente superan los efectos indeseables
Recomendación	Recomendamos implementar la intervención	Sugerimos implementar la intervención	No hay recomendación específica	Recomendamos no implementar la intervención	Recomendamos no implementar la intervención

Finalmente se verificó que el panel estuviera de acuerdo con la recomendación sugerida y que esta incorporara su perspectiva. Todo el proceso de generación de las recomendaciones se registró en un formato propuesto para tal fin y la discusión se grabó en audio y video.











2.7.2.2 Inclusión de comentarios de pares evaluadores externos

Esta GPC también fue revisada de forma independiente por dos pares expertos en metodología, contenido temático y evaluaciones económicas. Los pares expertos fueron invitados revisar y comentar sobre la amplitud y la exactitud de la interpretación de la evidencia y de las evaluaciones económicas que soportaron las recomendaciones de esta guía. El GDG evaluó cada comentario realizado por los pares expertos y justificó cualquier desacuerdo con los comentarios de los revisores. El GDG agradece la participación de los pares expertos.

2.7.2.3 Incorporación de la perspectiva de los pacientes y de los grupos interesados

Se realizó mediante la vinculación permanente de un representante de pacientes durante la toma de decisiones y en las mesas de discusión[2]. Adicionalmente, se contó con la participación directa de otros pacientes en cuatro momentos particulares:

2.7.2.4 Fase previa a la extracción de las recomendaciones

Se vinculó a los pacientes en dos de los pasos específicos:

a. Formulación de las preguntas clínicas: El objetivo fue explorar los valores de los pacientes en cada una de las fases del proceso de atención para generar preguntas clínicas nuevas que se consideraran relevantes o para ajustar las







preguntas previamente formuladas a dichos valores.

b. Identificación de desenlaces: se exploraron los desenlaces que eran importantes para los pacientes como resultado de las intervenciones llevadas a cabo a lo largo del proceso de atención.

2.7.2.5 Identificación de los valores y preferencias de los pacientes con artritis rematoide

Fueron identificados mediante dos metodologías:

- Revisión sistemática tipo overview de la literatura: se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en las siguientes bases de datos: Pubmed, The Cochrane Library, LILACs, Johanna Briggs y literatura gris. Se seleccionaron revisiones sistemáticas que describieran preferencias, percepciones y valores de los pacientes con respecto a la enfermedad y a su manejo. Posteriormente se crearon matrices como resultado de una meta-síntesis que permitió integrar la información y presentarla de forma sintetizada por aspecto clínico.

- Estudio cualitativo tipo fenomenológico con el apoyo de la Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático Fundare Colombia. Se realizaron entrevistas semi-estructuradas presenciales y virtuales con cuidadores y pacientes con artritis reumatoide buscando recolectar información, la cual fue codificada para determinar los valores y preferencias de los

pacientes en el contexto colombiano.

La información de las dos metodologías fue triangulada y condensada en forma narrativa con respecto a los aspectos clínicos de manejo de la enfermedad en concordancia con el alcance de la guía de práctica clínica. Los resultados finales se presentan en el anexo respectivo.

2.7.2.6 Fase de formulación de las recomendaciones

Los valores y preferencias de los pacientes fueron incluidos en el proceso de generación de las recomendaciones de acuerdo con la metodología GRADE[3,4].

En cuanto a los grupos de interés, estos fueron vinculados en los diferentes momentos del desarrollo de la Guía. Para ello se creó una estrategia comunicativa orientada a abrir espacios de interacción y participación en los cuales se generaron reflexiones que permitieron legitimar el proceso de desarrollo y aprobación de las GPC. De igual manera, se hizo un proceso de identificación de grupos de interés, se procedió a invitarlos a los procesos de discusión en los diferentes momentos del proceso (Alcance y objetivos, formulación de preguntas y desenlaces, elaboración de recomendaciones). Para ello se plantearon dos tipos de mecanismos de participación:

- Mecanismos Directos: en los que los interesados tuvieron la posibilidad de interactuar de manera directa con los tomadores de decisiones

- Mecanismos Indirectos: en los que se usó la figura de representación y los interesados

participaron a través de agremiaciones que a su interior elegían un representante quien postulaba los intereses del grupo.

Adicionalmente se diseñaron los siguientes espacios de socialización:

1. Reunión de Socialización: Mecanismo de participación directo, presencial. A estas reuniones se invitaron de manera directa a todos los grupos interesados del sistema de salud, y a la comunidad en general, donde se presentaron al público los alcances y objetivos de las guías, las preguntas y desenlaces y las recomendaciones elaboradas.

2. Espacio abierto de participación página web: Mecanismo indirecto, no presencial. En la página web del proyecto de guías (www.ALIANZACINETS.org), se asignó un espacio de comentarios para el público en general. Los comentarios recibidos en los diferentes espacios fueron recolectados y consolidados usando la herramienta propuesta por la Guía Metodológica del Ministerio de la Protección Social[2]; posteriormente, el GDG analizó los diferentes puntos de vista y se decidió la pertinencia de su incorporación. Los resultados del proceso de análisis fueron publicados en el sitio web con el fin de que los participantes pudieran hacer seguimiento a sus comentarios.

2.7.2.7 Definición de la evaluación económica

El grupo de evaluación económica (EE) en conjunto con los expertos clínicos y metodólogos de cada guía, seleccionaron y priorizaron la pregunta susceptibles de evaluación con base en los siguientes aspectos[2]:

- Relevancia de la evaluación (acorde a la pregunta clínica)
- Necesidad de la evaluación:
  - ¿Existen diferencias apreciables en los costos y en la efectividad entre las alternativas a estudiar?
  - ¿Es la alternativa más efectiva también la más costosa?
  - ¿Existe evidencia de alta calidad sobre la eficacia de las alternativas consideradas?
  - ¿Alguna de las alternativas no está incluida en el POS?

Se listaron las preguntas preliminares, se sometieron a discusión y se reformularon aquellas en las que se consideró necesario. Para las preguntas preseleccionadas se revisó la eficacia de las alternativas a comparar con base en la evidencia recuperada (Revisiones Sistemáticas con o sin Meta-análisis y Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados).

Posteriormente, utilizando la herramienta 20 de la Guía Metodológica[2] se realizó un ejercicio de priorización de preguntas, catalogándolas como con:

- Prioridad Alta
- Prioridad Media
- Prioridad Baja

Se procedió entonces a formular las preguntas susceptibles de evaluación económica utilizando el formato PECOT + R.

2.7.2.7.1 Metodología para la priorización de la evaluación económica

Una vez se tuvo acceso al listado preliminar de recomendaciones clínicas, se seleccionaron las preguntas candidatas a ser evaluadas y se analizaron en diversas reuniones que contaron con la participación de los expertos temáticos y metodólogos, lo que dio origen al listado de evaluaciones económicas priorizadas[2].

2.7.2.7.2 Selección preliminar de la pregunta para la evaluación económica

A lo largo de distintas reuniones de trabajo y en las cuales se contó con la participación del grupo de expertos temáticos de la guía, se revisó el listado general de preguntas clínicas con el fin de identificar y seleccionar la pregunta susceptible de evaluación económica, teniendo en cuenta la relevancia y necesidad de la evaluación[2].

2.7.2.7.3 Priorización preliminar de la pregunta para la evaluación económica

La Guía Metodológica[2] establece como criterio fundamental para el ejercicio de priorización, la existencia de evidencia de calidad sobre la eficacia de las alternativas a comparar en la evaluación. Si una de las alternativas ya sea por razones clínicas, aceptación internacional o por calidad de la evidencia, es la alternativa a escoger independiente de los aspectos económicos, no se consideró apropiado realizar la evaluación[2]. Por el contrario si no existieron suficientes razones clínicas o no se cuenta con la aceptación internacional o bien, la evidencia era de baja o muy baja calidad, se consideró que tampoco era pertinente realizar la evaluación económica[2].Cabe anotar





que durante el ejercicio también se tuvo en cuenta la presencia de variabilidad en la práctica clínica.

2.7.2.7.4 Asignación preliminar de prioridad

Posteriormente, se aplicó la Herramienta 20 de la Guía Metodológica[2] con el ánimo de asignar de forma preliminar algún grado de prioridad para cada una de las preguntas, clasificándolas como:

-Prioridad ALTA
Efectividad y eficacia con significancia clínica, con evidencia de alta calidad
-Prioridad MODERADA
Efectividad y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia de alta o moderada
-Prioridad BAJA
Ausencia de efectividad y eficacia con evidencia de alta calidad

2.7.2.7.5 Metodología para la enmarcación de la evaluación económica

La enmarcación de la EE comenzó con la definición de la pregunta que fue seleccionada a partir del ejercicio de priorización del cual fueron objeto las preguntas clínicas[2]. El equipo de EE analizó y discutió la pregunta con los expertos temáticos, metodólogos y con el interventor del proyecto, con el fin de garantizar que la preguntas estuviera claramente descrita, expresada y acotada de conformidad con la Guía Metodológica[2].













El paso siguiente consistió en definir el tipo de evaluación, la población objetivo de la EE, la perspectiva, el horizonte temporal, las alternativas clínicas a comparar, los desenlaces relevantes en salud y la identificación de costos, prestando especial atención a las particularidades propias de cada evaluación, conservando el equilibrio entre la sencillez del estudio y la fiabilidad de los resultados[2]

2.7.2.7.6 Decisión sobre el desarrollo de la evaluación económica

Como paso previo a las búsquedas y en concordancia con el objetivo del estudio, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión a partir de los distintos componentes identificados por medio de la estrategia PECOT+R (Participante, Exposición, Comparación, Desenlace, Tiempo + Recursos).

Posteriormente, se realizó la construcción de la estrategia de búsqueda para la revisión económica, la cual fue validada de apariencia por parte de los expertos temáticos y metodólogos de la guía y que se construyó con el uso de palabras claves en lenguaje natural o en términos MeSH ya fueran solos o combinados, sin olvidar la existencia de variaciones lingüísticas o gramaticales, para cada una de las distintas bases de datos en donde se realizó la pesquisa de la información[9]. Es pertinente mencionar que la base Econlit no utiliza palabras similares a los términos MeSH, por lo cual se procedió a construir una estrategia de búsqueda diferente en comparación con las demás bases de datos en ciencias de la salud.











Durante la búsqueda no se utilizaron límites como la fecha o el idioma. Dos asistentes de investigación de forma independiente seleccionaron los estudios relevantes acorde con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. La calificación de la calidad de los estudios se realizó utilizando la *Herramienta 19* de la Guía Metodológica[2]. En caso de discrepancia esta se resolvió mediante consenso o a través de la consulta a con un tercer investigador.

La pesquisa se realizó en las siguientes bases de datos: Econlit, MEDLINE a través de la interfaz de PUBMED, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) que agrupa tres bases de datos -Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) y Health Technology Assessment (HTA) database.

Se consideró la realizaron de novo en los siguientes casos[2]:

a. La revisión de literatura no encontró estudios económicos sobre la pregunta elegida para evaluar
b. Los estudios económicos disponibles fueron de mala calidad, sin validez interna
c. Los estudios no contaron con validez externa por no ser realizados en Colombia
d. Las alternativas consideradas no pudieron ser generalizables para la guía de práctica clínica

2.7.2.7.7 Resultados

Acorde con las recomendaciones clínicas en su estado actual y que fueron objeto de priorización y enmarcación, se realizaron las respectivas revisiones de EE existentes en la literatura científica y se definió su desarrollo de novo. Se definió la realización de las EE de novo puesto que, si bien en algunos casos existen EE sobre el tema realizadas en otros países, tal y como lo indica la Guía Metodológica[2], los estudios recuperados no contaron con una adecuada validez externa que los hiciera extrapolables al SGSSS, debido a las diferencias en los sistema de salud, el horizonte temporal, la metodología de costeo o las diferencias en los precios relativos.

2.7.2.7.8 Ejecución del desarrollo de la evaluación económica

Se llevaron a cabo las siguientes evaluaciones económicas:

¿Cuál es la costo-efectividad de realizar factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina en pacientes mayores de 16 años que presentan signos y síntomas sugestivos de sinovitis y en quienes la sinovitis no puede ser mejor explicada por otra etiología y cuya duración es mayor a 6 semanas?

¿Cuál es la costo-efectividad de determinar los niveles de factor reumatoide y de anticuerpos anticitrulina en pacientes con artritis reumatoide temprana o muy temprana?

¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico, en





pacientes mayores de 16 años, con artritis reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad, en el contexto del sistema general de seguridad social en salud de Colombia?

¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento combinado de un FARME no biológico más un FARME biológico comparados con la monoterapia, en pacientes con artritis reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad?

2.8 REFERENCIAS

1. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2012 May;64(5):625-39.
2. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. For the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.







4. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. Allergy. 2009 May;64(5):669-77.

5. Consorcio AGREE. Instrumento AGREE II: instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Disponible en: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

6. Shiffman RN1, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, O'Connell R. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak. 2005 Jul 27;5:23.

7. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol. 2012 Aug;39(8):1559-82.

8. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: http://www.g-i-n.net.

9. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.

10. National Collaborating Centre for Methods and Tools (2011). AMSTAR: assessing methodological quality of systematic reviews. Hamilton, ON: McMaster University. Disponible en: http://www.nccmt.ca/registry/view/eng/97.html.

CAPITULO 3. PREGUNTAS, EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

3.1 PREGUNTA 1: ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS QUE INDICAN SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE ARTRITIS REUMATOIDE (AR)?

3.1.1 INTRODUCCIÓN CLINICA

La artritis reumatoide (AR) constituye una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la destrucción progresiva de las articulaciones sinoviales y que se acompaña habitualmente de edema y de dolor articular[1,2,3]. La AR es considerada una enfermedad autoinmune dada la presencia de auto-anticuerpos como el Factor Reumatoide (FR) y los Anticuerpos Anti-Citrulinas (ACPA) que incluso pueden preceder las manifestaciones clínicas de la entidad[2].

Pese a que los daños articulares característicos suelen ser visualizados con el uso de ayudas diagnósticas como la radiografía, dichos cambios rara vez son evidentes en estadios tempranos y más bien suelen ser resultado de años de deterioro articular[2,3]. Dado que en la actualidad se reconoce que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno permiten detener o reducir la progresión de la entidad, es necesario que los profesionales de la salud que atienden pacientes con manifestaciones articulares se encuentren alerta ante la presencia de los signos y síntomas que permitan clasificar de





forma precoz a la población en riesgo de padecer esta enfermedad erosiva y persistente[2,3,4].

3.1.2 EVIDENCIA CLÍNICA

Como parte del proceso que llevó a la formulación de nuevos criterios para la clasificación de la AR, el Colegio Americano de Reumatólogos (ACR) en asociación con la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) desarrollaron una búsqueda de la literatura con el objetivo de identificar las variables clínicas (signos y síntomas) y laboratorios al momento de la primera consulta que en la práctica fueran las más predictivas del inicio de terapia con FARME para la población de pacientes con sinovitis temprana indiferenciada[1,2,3,4].

Para tal fin, la metodología implementada consistió en crear un modelo de predicción que incluyera la combinación signos, síntomas y paraclínicos que aplicados a las cohortes de sujetos con artritis temprana, pudiese identificar el subgrupo o población que se beneficiarían del uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)[1,2,4]. Los resultados de dicho modelo de predicción fueron sometidos a evaluación por parte de un panel de expertos con el ánimo de identificar cualquier aspecto clínico relevante que pudiese haber sido omitido al momento de elaborar el estudio[3,4].

Para lograr el objetivo propuesto, el panel de expertos pertenecientes a la ACR/EULAR identificaron y seleccionaron nueves estudios de cohorte que incluyeron pacientes con artritis temprana y cuya información relevante pudiese ser totalmente recuperada[4]. El







análisis de la información se restringió al subgrupo de pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes con reclutamiento posterior al año 2000 para garantizar que los FARMEs ya hicieran parte de la terapéutica y con el ánimo de eliminar la tendencia secular en el tratamiento de la enfermedad, pacientes que tuviesen al menos edema en una articulación periférica basados en el conteo articular y finalmente, pacientes para los cuales la decisión de iniciar un FARME estuviese basada en criterios clínicos más que en reglas de manejo[1,2,3,4]. Los pacientes tuvieron una duración de los síntomas mayor a 3 años fueron excluidos[2].

Los criterios de inclusión fueron diseñados para definir como población blanco a los pacientes con artritis indiferenciada para quienes los criterios emergentes pudiesen ser un objetivo deseable[2]. De los nueve estudios recuperados, seis se utilizaron para construir el modelo de predicción y tres fueron usados para la validación del mismo[3,4]. Un total de 3.315 pacientes fueron incluidos. La duración de los síntomas y los hallazgos radiográficos sugestivos de AR fueron excluidos del modelo dado que su inclusión podría limitar la utilidad para el uso del modelo al momento de identificar la población en riesgo de desarrollar AR temprana. También se excluyeron las variables de evaluación global clínica y la evaluación global por parte del paciente dada la alta correlación con el criterio clínico de iniciar FARME y por la dificultad que representaba para un paciente con síntomas de aparición reciente calificar la actividad de la enfermedad. Se excluyeron pacientes en quienes los signos y síntomas pudieron ser explicados por alguna etiología al ingreso del estudio[1,2,3].

La variable dependiente (desenlace de interés) para el modelo fue el inicio de FARME durante el primer año de seguimiento. Los pacientes que recibieron otro FARME o no





FARME durante el periodo de seguimiento pero que tuvieron un intento de tratamiento con Metotrexate (MTX) en los primeros 6 meses fueron considerados positivos[1,2].

De esta forma se hallaron seis factores que demostraron ser relevantes para la identificación de la población en riesgo de sufrir erosiones articulares crónicas y de requerir el inicio de FARME. Dichos factores fueron el edema en las articulaciones metacarpo falángicas (OR 1.5; IC 95%: 1.1 a 1.9), interfalángicas proximales (OR 1.5; IC 95%: 1.2 a 1.9) y de la muñeca (OR 1.6; IC 95%: 1.3 a 2.0), al igual que el dolor en estas articulaciones (OR 1.8; IC 95%: 1.3 a 2.4). Ver Tablas: 1 y 2[1,2].

Con respecto al número de articulaciones comprometidas con edema, tanto el compromiso oligoarticular (dos a seis articulaciones) como el poliarticular (siete a 28 articulaciones) se asociaron con un mayor chance de requerir el inicio de un FARME (n=2073, con OR 2.9; IC 95%: 2.2 a 3.9; OR 5.2; IC 95%: 3.9 a 7.0, respectivamente). Lo anterior también fue válido de acuerdo al número de articulaciones con dolor (n= 2055, oligoarticular con OR 2.0; IC 95%: 1.5 a 2.6 y poliarticular con OR 3.3; IC 95%: 2.6 a 4.3). Ver Tablas: 1 y 2[1,2].

A mayor puntaje en el cuestionario de evaluación de salud multidimensional (HAQ-MD), mayor la posibilidad de requerir el inicio de un FARME (n=2033, para HAQ-MD tercil medio, con OR 1.6; IC 95%: 1.2 a 2.0 versus terciles altos OR 2.2; IC 95%: 1.7 a 2.8). El compromiso con edema o dolor de una o más articulaciones grandes (hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos), de forma simétrica, también se asoció estadísticamente a una mayor posibilidad del inicio de terapia FARME durante el seguimiento a un año. Tablas: 1 y 2[1,2].











El género no se asoció con una mayor posibilidad de desarrollar erosiones articulares crónicas que requirieran el uso de FARME (n=2073 con OR 1.0; IC 95%: 0.8 a 1.2), al igual que la edad en años para los mayores de 65 años (n=2073 con OR 1.3; IC 95%: 1.0 a 1.8), aunque para la población de 45 a 64 años, la edad sí constituyó un factor de inicio de la terapia FARME (n=2073 con OR 1.3; IC 95%: 1.1 a 1.6).

La rigidez matutina tampoco demostró ser estadísticamente significativa (n=1447 con OR 1.1; IC 95%: 0.9 a 1.4). Cuando se analizó la duración de la sintomatología (edema o dolor articular) como una variable continua, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, en el análisis de subgrupos, cuando la sintomatología fue estratificada como menor a seis semanas y mayor a seis semanas, la duración mayor a seis semanas sí se asoció de forma significativa (estimadores de asociación no proporcionados) al desarrollo de erosiones articulares crónicas que requirieran el inicio de un FARME[1,2].

Tabla 1 Posibilidad de padecer erosiones articulares crónicas que requieren uso de FARME acorde a la presencia de edema articular

Tipo de articulación con edema/lateralidad del edema	Número de sujetos incluidos	OR Análisis univariado	Intervalo de confianza del 95%
Interfalángicas proximales/unilateral	2001	2.3	1.8 a 3.0
Interfalángicas proximales/bilateral	2001	2.5	2.0 a 3.2











Metacarpo falángicas/unilateral	2001	2.0	1.5 a 2.6
Metacarpo falángica/bilateral	2001	2.8	2.2 a 3.6
Muñeca/unilateral	2001	1.8	1.4 a 2.3
Muñeca/bilateral	2001	2.4	1.9 a 3.1
Metatarso falángica/unilateral	809	2.7	1.7 a 4.3
Metatarso falángica/Bilateral	809	3.0	1.9 a 5.0
Grandes articulaciones /bilateral	2001	1.8	1.4 a 2.4

* Con grandes articulaciones los estudios hacen referencia a hombros, codos, caderas, rodillas, tobillos entre otras que razonablemente pueden comprometerse en presencia de AR (1,2).

Tabla 2 Posibilidad de padecer erosiones articulares crónicas que requieren uso de FARME acorde a la presencia de dolor articular

Tipo de articulación con dolor/lateralidad del dolor	Número de sujetos incluidos	OR Análisis univariado	Intervalo de confianza del 95%
Interfalángicas proximales/unilateral	2073	2.0	1.5 a 2.6
Interfalángicas proximales/bilateral	2073	2.4	1.9 a 3.0
Metacarpo falángica/ unilateral	2001	2.0	1.5 a 2.5
















Metacarpo falángica/ bilateral	2001	2.4	1.9 a 3.0
Muñeca/unilateral	2001	1.9	1.5 a 2.5
Muñeca/bilateral	2001	1.9	1.5 a 2.4
Grandes articulaciones/bilateral	2001	1.8	1.4 a 2.3

* Con grandes articulaciones los estudios hacen referencia a hombros, codos, caderas, rodillas, tobillos entre otras que razonablemente pueden comprometerse en presencia de AR[1,2].

Dentro de las ventajas del uso de los criterios identificados por el estudio realizado por la ACR/EULAR, se encuentra la capacidad de identificar de forma precoz a la población en riesgo de padecer daño erosivo articular crónico y de identificar los pacientes que potencialmente se benefician del inicio de FARME, sin excluir la captura de pacientes en estadio tardío de la enfermedad[1,2,3,4].

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo de selección y de detección. La calidad de la evidencia también estuvo limitada por la presencia de confusión e imprecisión al interior de los resultados.

3.1.3 DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto a los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de artritis reumatoide en pacientes mayores de 16 años, el GDG encontró información donde la sinovitis (inflamación














articular) en las articulaciones metacarpo falángicas, interfalángicas proximales, de la muñeca o en las grandes articulaciones se asocian con riesgo de sufrir erosiones articulares crónicas y de requerir el inicio de FARMEs. El grupo de representantes de los pacientes manifestaron su acuerdo y aceptación sobre los resultados mostrados y manifestaron que el dolor constituye el síntoma más relevante y que impacta de forma negativa sobre la calidad de vida de quienes presentan la condición.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	1	Se recomienda que los clínicos estén alerta ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de inflamación en las articulaciones de la manos (metacarpo falángicas e interfalángicas proximales), de la muñeca o en las grandes articulaciones, en pacientes de 16 años o más en quienes ésta no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, osteoartritis) y cuya duración sea mayor a 6 semanas. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

3.1.4 REFERENCIAS

1. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. "The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I." Annals of the Rheumatic Diseases 2010; 69(9): 1589-95.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. “2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative”.Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-8.













3. Neogi T, Aletaha D, Silman A, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. "The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report".Arthritis Rheum. 2010;62(9):2582-91.

4. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2011;06(Supl.3):33-7










3.2 PREGUNTA 2: ¿CUÁL ES LA VALIDEZ DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE AR?

3.2.1 INTRODUCCIÓN CLÍNICA

Los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1987 para definir la artritis reumatoide eran aceptados hasta el año 2010 para proporcionar el punto de referencia para la definición de la enfermedad, pero tienen una limitación importante en cuanto a que se obtuvieron al tratar de discriminar a los pacientes con artritis reumatoide de otras artritis indiferenciada. Por tanto, no son útiles para lograr el objetivo de identificar a los pacientes que se beneficiarían de una intervención efectiva temprana, como se mencionó anteriormente[1].

Los criterios clasificatorios actualmente utilizados ACR/EULAR 2010 surgen de una colaboración entre el colegio americano de reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR). Estos criterios incorporaron nuevos elementos diagnósticos como los anticuerpos anti-citrulinas y los reactantes de fase aguda, los cuales tienen mayor rendimiento operativo[2].

3.2.2 EVIDENCIA CLÍNICA

3.2.2.1 Criterios Clasificatorios de Artritis Reumatoide (AR)

Los criterios clasificatorios actualmente utilizados ACR/EULAR 2010 surgen de una colaboración entre el colegio americano de reumatología (ACR) y la Liga Europea

contra el Reumatismo (EULAR)[2,3]. Estos criterios incorporaron nuevos elementos diagnósticos como los anticuerpos anti citrulinas (AAC) y los reactantes de fase aguda (RFA); los AAC constituyen una buena herramienta para el diagnóstico de AR y se encuentran positivos meses o años antes del inicio de los síntomas[2] y los RFA muestran objetivamente el grado de inflamación sistémica y se relacionan con la actividad de la enfermedad. Estos criterios no tienen en cuenta las complicaciones de la enfermedad como erosiones o nódulos y a que esto habla de una enfermedad ya establecida. El objetivo principal de esta iniciativa es intentar aproximarse a una fase más temprana de la enfermedad, por esto aunque es más probable que un cuadro de 6 semanas se trate de AR, no se excluyen los posibles casos que cumplan el resto de criterios antes de ese tiempo. En general la intención de esta iniciativa es captar un mayor número de pacientes en fases iniciales y con enfermedad no establecida (menos de 2 años de evolución)[2].

Los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 constan de 4 ítems (Tabla 3), el primero es una evaluación clínica del compromiso articular donde según el número y el tipo de articulación comprometida se da un puntaje de 0 a 5; posteriormente se evalúa la positividad de AAC o del factor reumatoide; si estos anticuerpos son negativos se establece un puntaje de 0, si son positivos por debajo de una titulación el doble de lo normal se da un puntaje de 2 y si es superior al doble de lo normal, se da un puntaje de 3; a continuación se incluyen los RFA: proteína C reactiva (PCR) y eritrosedimentación (ERS), si son normales se puntúa como 0 y si está elevado cualquiera de los 2 se califica como 1; para finalizar, si el cuadro clínico tiene una duración de 6 semanas se da una calificación de 1 y si dura menos se puntúa como 0. Se suman las 4 calificaciones y si el puntaje final está entre 6 y 10, se califica como Artritis Reumatoide. Esta herramienta

permite que algunos pacientes que quedan calificados entre 0 y 5 más tarde se muestren como AR.

Tabla 3 Criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010

Ítems	Puntaje
COMPROMISO ARTICULAR	
1 articulación mediana o grande	0
2-10 articulaciones medias o grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas	2
4-10 articulaciones pequeñas	3
10 articulaciones (al menos 1 pequeña)	5
SEROLOGÍA	
FR y AAC negativos	0
FR o AAC positivos a títulos bajos	2
FR o AAC positivos a títulos altos	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	
PCR o ERS normales	0
PCR o ERS elevadas	1
DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	
< de 6 semanas	0
> de 6 semanas	1

3.2.2.2 Validez de los criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de los pacientes con AR

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[3] (puntaje AMSTAR 9/11) en donde se evaluó la exactitud diagnóstica de los criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de los pacientes con 16 años o más que presentaron artritis de inicio reciente, con duración de los síntomas de al menos 6 semanas (rango de 1.3 a 5.7 meses), con edema en al menos una articulación y cuyos síntomas no pudieron ser mejor explicados por otra etiología.

Cuando se utilizó la formulación de Metotrexate (MTX) como patrón de oro (7 estudios; 3845 pacientes) los criterios ACR/EULAR 2010 mostraron una sensibilidad de 80% (IC 95%:74 a 85) y una especificidad de 61% (IC 95%:56 a 67), con un LR+ 2.11 (IC 95%:1.92 a 2.32) y un LR- de 0.31 (IC 95%:0.25 a 0.38); el DOR fue 6.74 (IC 95%:5.49 a 8.28). Cuando el patrón de oro fue la formulación de cualquier medicamento modificador de la enfermedad (FARMEs) diferente a MTX (seis estudios; 3018 pacientes), los criterios ACR/EULAR 2010 mostraron una sensibilidad de 73% (IC 95%: 64 a 80) y una especificidad de 74% (IC 95%: 68 a 79), con un LR+ de 2.82 (IC 95%: 2.53 a 3.22) y un LR- de 0.35 (IC 95%: 0.27 a 0.45) y el DOR fue 8.03 (IC 95%: 6.40 a 10.09). Finalmente, cuando se utilizó la formulación de MTX o de cualquier FARMEs como patrón de oro (10 estudios; 4134 pacientes), los criterios ACR/EULAR 2010 mostraron una sensibilidad de 76% (IC 95%: 71 a 81) y una especificidad de 69% (IC 95%: 61 a 75), con un LR+ de 2.48 (IC 95%: 2.53 a 3.22) y un LR- de 0.33 (IC 95%: 0.29 a 0.38), para un DOR de 7.38 (IC 95%: 6.33 a 8.62).

Los resultados obtenidos a partir de esta revisión sistemática de la literatura demuestran una moderada exactitud diagnóstica de los criterios ACR/EULAR 2010 con aceptables valores de sensibilidad a través de los diferentes patrones de oro, en tanto

que la especificidad es menos consistente. La calidad de la evidencia fue baja por ciertas limitaciones en la consistencia y en la precisión de los resultados.

También se evaluó una revisión sistemática de la literatura[4] (puntaje AMSTAR 6/11) en donde se estimó la exactitud diagnóstica de los criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de los pacientes de 16 a 70 años que presentaron artritis, con duración de los síntomas de al menos 6 semanas (rango de 1.3 a 24 meses), con edema en al menos una articulación y cuyos síntomas no pudiesen ser mejor explicados por otra etiología.

Cuando se utilizó como patrón de oro la opinión de un experto reumatólogo (posterior a un periodo de seguimiento de 1 a 10 años) o cuando esta se combinó con la formulación de cualquier FARMEs posterior a 12 meses de seguimiento (cinco estudios; 1874 pacientes), los criterios ACR/EULAR 2010 mostraron una sensibilidad de 88% (IC 95%: 86 a 90) y una especificidad de 48% (IC 95%: 45 a 52), con un LR+ de 1.69 (IC 95%: 1.56 a 1.87) y un LR- de 0.25 (IC 95%: 0.19 a 0.31); finalmente, el DOR fue de 6.76 (IC 95%: 6.00 a 8.21). Los resultados obtenidos a partir de esta revisión sistemática de la literatura demuestran una moderada exactitud diagnóstica de los criterios ACR/EULAR 2010 con un adecuado valor de sensibilidad a costa de una pobre especificidad.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

3.2.2.3 Criterios ACR/EULAR 2010 comparados con los Criterios ACR 1987

Finalmente, esta misma revisión sistemática[4], comparó la exactitud diagnóstica de los criterios ACR/EULAR 2010 con los criterios ACR 1987 cuando se utilizaron en pacientes de 16 o más años, con artritis temprana o muy temprana, con al menos una articulación con sinovitis y cuyos síntomas no pudieron ser mejor explicados por otra etiología. Dado que el patrón de oro utilizado entre los estudios (formulación de MTX, criterio de experto reumatólogo o formulación de MTX + criterio de experto reumatólogo) difirió notoriamente, la heterogeneidad fue substancial y no fue posible generar un estimador puntual para la sensibilidad o la especificidad (cinco estudios, 3658 pacientes). Sin embargo, cuando se compararon los diferentes valores de sensibilidad y especificidad entre los estudios, se observó una mayor sensibilidad para los criterios ACR/EULAR 2010 (Rango de sensibilidad ACR/EULAR 2010 del 57 al 88% versus ACR 1987 del 58 al 78%) con una especificidad bastante similar a la de los criterios ACR 1987 (Rango de especificidad ACR/EULAR 2010 del 50 al 76% versus ACR 1987 del 59 al 75%).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

3.2.3 DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto a los criterios empleados para la clasificación de los pacientes con Artritis Reumatoide, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece el uso de los criterios de ACR/EULAR 2010 como el más adecuado. Con la aplicación de los criterios ACR/EULAR 2010 se trata de captar un mayor número de pacientes en fases iniciales y con enfermedad no establecida (menos de 2 años de evolución). Los





pacientes a su vez manifestaron la importancia de la detección oportuna de la entidad, con el ánimo de reducir las secuelas de la enfermedad y expresaron que frecuentemente experimentan síntomas asociados tales como fatiga, depresión, cambios en el estado de ánimo y baja autoestima.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	2	Se recomienda el uso de los criterios clasificatorios para Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010 en pacientes de 16 años o más que presenten signos y síntomas de inflamación articular reciente (seis o más semanas), en al menos una articulación y en quienes esta no pueda ser mejor explicada por otra etiología (trauma, osteoartritis). **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Fuerte en Contra	3	No se recomienda el uso de los criterios ACR 1987 para la detección y el diagnóstico temprano de los pacientes con Artritis Reumatoide, dada su menor exactitud diagnóstica cuando se comparan con los criterios ACR/EULAR 2010. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	Se debe promover la implementación de Centros de Excelencia en Artritis Reumatoide de acuerdo a los parámetros internacionales estandarizados.

3.2.4 REFERENCIAS

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revisedcriteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315–24.







2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis & Rheumatism 2010;62(9):2569–81.

3. Sakellariou G, Scire CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C. Performance of the 2010 Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis. PLoS ONE 2013; 8(2): e56528. doi:10.1371/journal.pone.0056528

4. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review.Ann Rheum Dis 2014;73(1):114-23

3.3 PREGUNTA 3: ¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS, PARACLÍNICOS Y GENÉTICOS QUE PERMITEN CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO Y CATEGORIZAR EN CUANTO A SEVERIDAD A LOS PACIENTES CON AR?

3.3.1 BIOMARCADORES

3.3.1.1 Introducción clínica

En los últimos años, la amplia disponibilidad de marcadores serológicos específicos cambió el enfoque del diagnóstico para la artritis reumatoide. Para satisfacer la necesidad de mejoría de las pruebas de diagnóstico y pronóstico, la evolución de los métodos analíticos para la detección de los anticuerpos anti-citrulinas, han llevado a un alto nivel de precisión diagnóstica en especificidad y moderada en sensibilidad, los cuales suelen ser superiores a las del factor reumatoideo[1].

La artritis reumatoide se caracteriza por la inflamación articular y sistémica, la cual se puede reflejar con el aumento de reactantes de fase aguda. Los más utilizados son la proteína C-reactiva y la velocidad de sedimentación globular, hacen parte de la evaluación diagnóstica, actividad de la enfermedad y se han asociado con progresión imagenológica[2].

El epítope compartido es una secuencia genética que puede presentarse en varios tipos de HLA. Implica la expresión de ciertos aminoácidos en una posición determinada, que hace susceptible a las proteínas de ser citrulinadas. La citrulinización es un mecanismo

fisiopatológico de la enfermedad. Se estima que la contribución genética al desarrollo de la AR representa el 60% del riesgo. La asociación genética más fuerte es el HLA-DRB1. El epítope compartido está asociado con el desarrollo de enfermedad erosiva en muchos grupos étnicos; sin embargo, existen excepciones notables. Estas variaciones pueden deberse a diferencias poblacionales del alelo, tales como la frecuencia de DRB1 * 0401 entre los diferentes grupos étnicos[3].

3.3.1.2 Evidencia clínica

3.3.1.2.1 Anticuerpos Anti-Citrulinas (AAC) y Factor Reumatoide IgM (FR)

Una revisión sistemática de la literatura[4] (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la exactitud diagnóstica de los AAC y del FR para el diagnóstico de artritis reumatoide en población adulta (27 estudios, 9524 pacientes). El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987 y la exactitud diagnóstica fue estimada mediante la sensibilidad-especificidad para cada prueba.

Cuando se evaluó la capacidad diagnóstica de los AAC a partir de los estudios de cohorte incluidos, la revisión sistemática encontró que un resultado positivo en los AAC tuvo un moderado desempeño al momento de confirmar el diagnóstico de artritis reumatoide [sensibilidad de 60% (IC 95%: 54 a 64) y una especificidad de 96% (IC 95%: 94 a 98), con un LR+ de 15.9 y un LR- de 0.42]. Sin embargo, un resultado negativo no permitió excluir la presencia de la enfermedad. Al realizar un análisis de covariables acorde al tipo de AR (temprana versus establecida), los AAC tuvieron una mejor capacidad discriminatoria cuando se trató de AR establecida en comparación con la AR temprana





[temprana: sensibilidad de 54% (IC 95%: 48 a 60) y una especificidad de 95% (IC 95%: 93 a 97), con un LR+ de 11.7 y un LR- de 0.48) versus establecida: sensibilidad de 66% (IC 95%: 58 a 73) y una especificidad de 98% (IC 95%: 95 a 99), con un LR+ de 32.3 y un LR- de 0.35].

Con respecto al uso del Factor Reumatoide IgM para el diagnóstico de AR, se encontró una moderada a alta capacidad discriminatoria para confirmar tanto el diagnóstico de AR temprana como de AR establecida [temprana: sensibilidad de 66% (IC 95%: 58 a 73) y una especificidad de 98% (IC 95%: 95 a 99), con un LR+ de 32.3 y un LR- de 0.35 versus establecida: sensibilidad de 54% (IC 95%: 48 a 60) y una especificidad de 95% (IC 95%: 93 a 97), con un LR+ de 11.7 y un LR- de 0.48)]. Esta misma revisión sistemática estimó la exactitud diagnóstica del FR y de los AAC cuando se implementan de forma simultánea como pruebas en paralelo para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de AR. De esta forma se documentó que la presencia de un resultado positivo para ambas pruebas se acompañada de una moderada capacidad discriminatoria para el diagnóstico de AR independiente del tipo de artritis temprana o tardía [sensibilidad de 44% (IC 95%: 36 a 51) y una especificidad de 98% (IC 95%: 96 a 99), con un LR+ de 27.3 y un LR- de 0.57] lo que permitiría confirmar el diagnóstico de la entidad en caso de un resultado positivo para ambas pruebas, pero al igual que lo previamente expuesto un resultado negativo para ambas pruebas no permitiría excluir la presencia de la enfermedad.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.







En lo que respecta al valor pronóstico de los AAC y del FR, se encontró una revisión sistemática de la literatura[5] (puntaje AMSTAR 8/11) en donde se evaluó la utilidad pronostica de los AAC y del FR en adultos de 43 a 64 años con diagnóstico de AR temprana (duración de la enfermedad de uno a cuatro meses) en términos del desarrollo de erosiones articulares (puntaje Larsen o Sharp Van der Heijde) con un seguimiento de 1 a 10 años. El patrón de oro fueron los criterios ACR 1987 y los pacientes recibieron como tratamiento FARMEs no biológicos, cortico esteroides o anti-inflamatorios no esteroideos (15 estudios; 2.360 pacientes) a lo largo del periodo de seguimiento.

Los estudios recuperados a través de esta revisión sistemática fueron heterogéneos en términos de la población incluida y los desenlaces evaluados haciendo imposible sintetizar la evidencia mediante un estimador puntual. Cuando se analizó la presencia de AAC positivos en esta población de pacientes, se observó al interior de los estudios incluidos una mayor posibilidad de desarrollar erosiones articulares durante el seguimiento (OR rango de 2.5 a 4.8) en comparación con los pacientes que no presentaron AAC al inicio del periodo de observación. Con respecto al papel del FR, los resultados fueron contradictorios entre sí documentando estudios en donde la presencia del factor reumatoide no se asoció a un mejor o peor pronóstico en tanto que en otros estudios, el FR sí llegó a ser un predictor de desarrollo de erosiones articulares en los pacientes con AR temprana (Rango OR para todos los estudios de FR de 0.7 a 8.26).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia, imprecisión de los resultados y sesgo de publicación.

3.3.1.2.2 Reactantes de fase aguda

Una revisión sistemática de la literatura[6] (puntaje AMSTAR 6/11) evaluó el valor pronóstico de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular VSG, proteína C reactiva PCR, metalo-proteinasa de la matriz MMP, interleuquinas 6 y 15, hemograma y ferritina) para el diagnóstico de artritis reumatoide en población adulta con artritis indiferenciada. El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987 y la exactitud diagnóstica fue estimada mediante la sensibilidad-especificidad, LR+ y LR- para cada prueba.

Los estudios identificados mediante la búsqueda fueron heterogéneos en términos de la población incluida y los desenlaces evaluados haciendo imposible sintetizar la evidencia mediante un estimador puntual.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia, imprecisión de los resultados. Ninguno de los estudios identificados evaluó la periodicidad para la realización de los reactantes de fase aguda durante el seguimiento de los pacientes.

Velocidad de sedimentación Globular (VSG)[6]: Un estudio incluido en esta revisión, evaluó el papel de la VSG para establecer el pronóstico de los pacientes con artritis indiferenciada e incluyó 121 pacientes con un seguimiento a 2 años; se documentó que la VSG falló en discriminar entre los pacientes que presentaron artritis transitoria versus no transitoria [sensibilidad del 50% (IC 95%: 30 a 70) y una especificidad del 53% (IC 95%: 44 a 63) con un LR+ de 1.09 y un LR- de 0.94] y entre aquellos pacientes que presentaron remisión o persistencia de la sintomatología al término del





seguimiento [sensibilidad del 47% (IC 95%: 31 a 63) y una especificidad del 55% (IC 95%: 44 a 66) con un LR+ de 1.04 y un LR- de 0.97].

Otro estudio de cohorte que incluyó 556 pacientes con artritis indiferenciada documentó que los pacientes con diagnóstico de AR cursaron con mayores valores de VSG que los pacientes con artritis indiferenciada. Sin embargo, de nuevo los valores de VSG fallaron en predecir el desarrollo de erosiones articulares al interior de la cohorte (OR 1.01, IC 95%:1.00 a 1.03).

Proteína C Reactiva (PCR)[6]: Su papel pronóstico fue investigado al interior de dos estudios de cohorte prospectivos identificados en esta revisión. El primero de ellos incluyó 62 pacientes con un seguimiento a cinco años, con el ánimo de establecer la persistencia de la sintomatología y la capacidad funcional al término del seguimiento. En este estudio se pudo documentar que los niveles de PCR al inicio de la observación se asociaron con una mayor posibilidad de tener persistencia de la enfermedad [sensibilidad de 33% y especificidad de 88%; LR+ de 2.75 y LR- de 0.76] o menor desempeño funcional [sensibilidad de 29%, especificidad de 38%, LR+ de 2.13 y LR- de 1.86], en comparación con los pacientes que cursaron con este reactante negativo, aunque dicha capacidad predictiva fue bastante limitada. El segundo estudio incluyó 96 pacientes, con objeto de evaluar la asociación entre los valores de PCR y la presencia de artritis persistente durante el seguimiento. Este estudio falló en demostrar dicha asociación (OR 1.00; IC 95%:0.94 a 1.00).

Otro estudio de cohorte incluyó 570 pacientes con artritis indiferenciada con el objetivo de establecer el papel de la PCR para el diagnóstico de AR. Los pacientes que cursaron con niveles de PCR de 5–50 mg/l no presentaron una mayor o menor posibilidad de







tener el diagnóstico de AR al final del seguimiento. Sin embargo, cuando los pacientes cursaron con niveles de PCR > 50 mg/l estos tuvieron una mayor posibilidad de tener un diagnóstico final de AR al interior del estudio (OR 5.0; IC 95%: 2.0 a 12.1).

Sulfidril[6]: Un estudio de cohorte prospectiva evaluó el papel de los niveles de Sulfidril (Sulfhydryl) en 76 pacientes con artritis indiferenciada con un seguimiento a 6 meses. Los desenlaces de interés fueron el diagnóstico final de AR o la resolución de la sintomatología. En este estudio se pudo documentar que los niveles de Sulfidril tuvieron una baja capacidad discriminatoria al momento de diferenciar a los pacientes que cursan con AR entre los pacientes que tendrán resolución de la sintomatología [sensibilidad del 55% con una especificidad del 91%. LR+ de 5.68 y un LR- de 0.50].

MMP[6]: Un estudio evaluó el papel de la MMP-3 para el diagnóstico de AR en los pacientes con artritis indiferenciada, mediante un estudio de cohorte de 60 pacientes con un periodo de 1 año de seguimiento. Este estudio encontró que los niveles de MMP-3 poseen una baja capacidad discriminatoria para identificar los pacientes con AR al término del seguimiento [sensibilidad del 60% con una especificidad del 71%. LR+ de 2.06 y un LR- de 0.56].

Otro marcadores séricos[6]: Un estudio de cohorte incluyó 146 pacientes con artritis indiferenciada con seguimiento a 1 año con el ánimo de determinar el desarrollo de AR al final del estudio. La prueba índice consistió en la combinación de la PCR, la determinación de los anticuerpos IgG anti-agalactosil (CARF) y los niveles de MMP-3. Este estudio sugiere un valor limitado de la combinación de estos tres marcadores séricos con respecto a su capacidad de identificar a los pacientes que desarrollaran AR





(LR+ 3.20 LR-0.84 para CRP sola, LR+ 9.0 LR-0.30 para CRP y CARF, LR+ 4.7 LR- 0.77 para CRP y MMP-3).

3.3.1.2.3 Epítope compartido (alelos HLA–DRB1)

Una revisión sistemática de la literatura[3] (puntaje AMSTAR 6/11) evaluó el desempeño del epítope compartido alelos DRB1*0101, *0102, *0104 (DR1); *0401, *0404, *0405, *0408,*0409, *0410, *0413, *0416, *0419, *0421 (DR4), *1001(DR10), *1402 y *1406 (DR14) en pacientes con artritis reumatoide (29 estudios, 3240 pacientes), con el ánimo de establecer su utilidad para predecir el desarrollo de erosiones articulares.

Se documentó que la presencia de cualquiera de estos alelos en pacientes con artritis reumatoide se incrementó en dos veces la posibilidad de padecer erosiones articulares durante el seguimiento (OR 2.0, IC 95%: 1.8 a 2.2) y dicha asociación se mantuvo tanto en pacientes con artritis reumatoide seronegativa (17 estudios; 586 pacientes. OR 1.9, IC 95%: 1.3 a 2.7) como en pacientes con artritis reumatoide temprana, definida como menos de un año de inicio de la sintomatología (cinco estudios; OR 2.6, IC 95%: 2.2 a 2.9).

Cuando se realizó un análisis de subgrupos acorde al origen étnico de la población estudiada, se documentó una relación dosis respuesta entre la presencia de erosiones articulares y el número de alelos positivos al momento del diagnóstico (dos estudios en hispanos; 121 pacientes), encontrando que a mayor número de alelos positivos mayor la posibilidad de desarrollar erosiones articulares [0 alelos con 55 pacientes: OR 1.0; 1 alelo 47 pacientes: OR 1.3 (IC 95%: 0.4 a 2.3) y 2 alelos con 19 pacientes: OR 3.4 (IC







95%: 1.7 a 5.2]. Este análisis de subgrupos documentó que los alelos más frecuentes al interior de la población hispana fueron los DR4 con 47%, seguido por el DR1, DR10 y el DR4 con 27, 4 y 2%, respectivamente.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia, imprecisión de los resultados.

3.3.1.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto a biomarcadores como método diagnóstico para Artritis Reumatoide, el GDG junto con el panel de expertos y pacientes determinaron que la relación riesgo/beneficio favorece a los Anticuerpos Anticitrulina y el Factor Reumatoide tipo IgM como útiles para establecer diagnóstico y pronóstico de Artritis Reumatoide. La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), aunque hace parte de los criterios ACR/EULAR 2010 para Artritis Reumatoide no es útil para establecer pronóstico, al igual que metaloproetinasas de la matriz; en este sentido la Proteína C Reactiva y el epítope compartido (alelos HLA–DRB1) si lo son.

En este escenario hubo cabida para la primera evaluación económica por parte del grupo encargado. Se modelaron los escenarios de practicar los anticuerpos anticitrulina y el factor reumatoide de manera secuencial en relación al proceso diagnóstico y pronóstico, logrando determinar que para el primero (diagnóstico), la realización de los anticuerpos anticitrulina es suficiente en relación a la efectividad diagnóstica (ICER $ 206.903 en comparación con el factor reumatoide). Cuando se incluyen las dos pruebas, la relación de costo efectividad incremental asciende a $ 1.362.426 por cada

caso adicional correctamente diagnosticado. En relación al pronóstico, al aumentar significativamente la efectividad pronóstica de las dos pruebas, existe un mejor ICER cuando ambas pruebas son realizadas (ICER $ 250.340,8 para ambas versus $ 1.121.670 para la anticitrulinas solas).

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue muy baja a favor de la toma de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y ferritina y muy baja en contra de la toma del factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina cuando se pretende apoyar el diagnóstico de Artritis. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados. Teniendo en cuenta esta información, el GDG junto a los expertos temáticos y el grupo de pacientes decidieron la conformación de las recomendaciones establecidas en relación a los anticuerpos y reactantes de fase aguda y hubo consenso y complacencia por los resultados en todos los asistentes.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	4	Se recomienda el uso de los anticuerpos Anti-Citrulina y del Factor Reumatoide IgM para establecer el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Se deben medir los niveles de Factor Reumatoide tipo IgM para establecer el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide establecida.
Punto de Buena Práctica	☑	El Factor Reumatoide debe ser realizado por cualquier método cuantitativo.
Débil a Favor	5	Se sugiere el uso de la Proteína C Reactiva y de la Velocidad de Sedimentación Globular para establecer el diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

Débil a Favor	6	Se sugiere el uso de la Proteína C Reactiva para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	7	No se sugiere el uso de la Velocidad de Sedimentación Globular para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Fuerte en Contra	8	No se recomienda el uso del las metaloproteinasas de matriz, del Sulfidril ni de otros reactantes de fase aguda para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	9	Se sugiere el uso del Epítope compartido (alelos HLA–DRB1) para establecer el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

3.3.2 ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

3.3.2.1 Introducción clínica

La radiografía convencional se utiliza como parte de la evaluación de la integridad articular en pacientes con AR. Es una prueba segura, económica y ampliamente disponible. Estudios realizados en artritis indiferenciada mostraron que la presencia de erosiones en las radiografías da una alta probabilidad de tener AR y adicionalmente las erosiones radiográficamente evaluables son un factor de mal pronóstico, como se demuestra por el alto LR +. Un LR- alto indicó que el valor de diagnóstico o pronóstico en ausencia de anormalidades radiográficas es baja[7].





La ecografía tiene un valor añadido a la exploración clínica en el diagnóstico de la artritis reumatoide temprana y en la evaluación de la remisión de la AR. Los resultados de una búsqueda sistemática indican que un mayor número de articulaciones inflamadas por paciente fue detectado por ultrasonido en comparación con el examen clínico en las poblaciones de los pacientes con artralgias y Anticuerpos anti-citrulina/factor reumatoide-positivo. La presencia de signos de inflamación en el ultrasonido parece aumentar el riesgo de progresión de la artritis reumatoide, lo que implica relevancia clínica. En cuanto a la evaluación de la remisión, esta revisión muestra que en muchos pacientes con baja actividad de la enfermedad o en remisión clínica, no se detectaron signos de inflamación en el ultrasonido, incluso en aquellos que cumplieron con los criterios estrictos de remisión clínica. Estos hallazgos son relevantes y a que los resultados de estos estudios sugieren que los signos de sinovitis en el ultrasonido en Power Doppler predicen la progresión del daño articular radiográfico[8].

Se ha establecido la capacidad de la resonancia magnética nuclear (RMN) en AR para proporcionar información sobre la actividad de la enfermedad y el daño articular. Puede identificar erosiones óseas antes que la radiografía convencional, el hallazgo de edema óseo y sinovitis predicen la progresión erosiva. Dadas estas características, la RMN se ha propuesto como una herramienta para diagnóstico y pronóstico entre los individuos con artritis reumatoide. Sin embargo el rendimiento operativo de la RMN en cuanto a diagnóstico y pronóstico de la AR temprana, no está bien definido y los resultados falsos positivos pueden contrarrestar los beneficios de la alta sensibilidad de la RMN[9].











La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen sensible, cuantitativa y no invasiva que visualiza cambios en tejidos funcionales en sitios de unión. El PET proporciona datos moleculares en contraposición a los datos anatómicos y funcionales obtenidos por ultrasonografía y la resonancia magnética. La tomografía por emisión de positrones (PET) permite la proyección de imagen en artritis inflamatoria (método sensible y no invasivo de todo el cuerpo en 1 sesión de imágenes. La especificidad puede determinarse mediante la aplicación de trazadores que se unen a dianas moleculares inflamatorias en el tejido sinovial. El PET tiene ventajas sobre la gammagrafía para la formación de imágenes de la artritis debido a una mayor sensibilidad para la detección de inflamación de bajo grado, formación de imágenes tridimensionales y potencial para cuantificar la captación del trazador[10].

Debido a los costos y la carga de radiación, el PET no tendrá valor clínico para el diagnóstico de artritis. Sin embargo tiene el potencial para hacer detección temprana (artritis preclínica), monitorear actividad de la enfermedad y en última instancia, predecir el resultado terapéutico (en particular de agentes biológicos) a través de formación de imágenes sensibles de sinovitis subclínica[10].

3.3.2.2 Evidencia clínica

3.3.2.2.1 Radiografía

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[7] (puntaje AMSTAR 7/11) en donde se evaluó la utilidad de la radiografía convencional de las manos o de los pies para establecer el diagnóstico de AR en los adultos de 17 a 78 años con artritis indiferenciada











en al menos una articulación. El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987 o la evaluación clínica por parte de un reumatólogo con un seguimiento de 12 a 24 meses y el punto de corte fue la presencia de enfermedad erosiva en las manos o en los pies (puntuada por escala de Sharp-van der Heijde o de Larsen) o bien a presencia de descalcificación en los pies.

Los estudios recuperados a través de esta revisión sistemática fueron heterogéneos en términos de la población incluida y los desenlaces evaluados haciendo imposible sintetizar la evidencia mediante un estimador puntual. Cuando el análisis se limitó a los estudios que incluyeron pacientes con artritis indiferenciada, la presencia de erosiones en las manos o en los pies documentadas mediante el uso de la escala de SvdH (Sharp-van der Heijde) o de Larsen, tuvieron un rango de las razones de verosimilitud entre 3.5 y 10.9 para los LR+ y de 0.7 a 0.8 para los LR- para el diagnóstico de AR. Cuando se incluyeron los estudios con población mixta y siendo el patrón de oro el diagnóstico de AR acorde al concepto de un experto reumatólogo, la presencia de erosiones de las manos o de los pies exhibieron unas razones de verosimilitud con rango de 1.8 a 9.7 para los LR+ y de 0.7 a 0.9 para los LR-.

Como podemos observar, las características operativas de la radiografía de las manos o de los pies para el diagnóstico de AR muestran una capacidad discriminatoria variable siendo óptima al interior de algunos estudios (criterios de Larsen LR+ 10.9) y limitada (escala SvdH LR+ 3.5) para otros, cuando se trató de confirmar la presencia de la enfermedad. Ahora bien, cuando la radiografía no documentó hallazgos sugestivos de enfermedad erosiva, su capacidad para excluir la presencia de la enfermedad fue aún más limitada (rango de LR- de 0.7 a 0.9) evidenciando que una radiografía negativa no descarta la presencia de compromiso articular. Es importante anotar que la exactitud











diagnóstica de la radiografía en caso de un resultado positivo puede haber sido sobre estimada al interior de los estudios incluidos, dado que el patrón de oro aplicado fueron los criterios ACR 1987 o la valoración de un experto reumatólogo. Patrones de oro que incluyen a la propia radiografía con hallazgos de enfermedad articular erosiva como uno de sus componentes al momento de establecer el diagnóstico de AR; por ende, los estudios incluidos, poseen un riesgo sustancial de padecer sesgo de inclusión o de razonamiento circular. Sumado a lo anterior, se sabe que la presencia de erosiones articulares suele documentarse cuando se trata de una enfermedad con varios años de evolución y que rara vez se presentan en los albores de la entidad[11]. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Con respecto a la utilidad de la radiografía para establecer el pronóstico de los pacientes con AR, esta misma revisión sistemática[7] recuperó un estudio en donde se evaluó el valor pronóstico de la presencia de erosiones articulares en las manos o en los pies, para predecir la presencia de enfermedad persistente (definida como la evidencia clínica o paraclínica de enfermedad activa al año de seguimiento o como la necesidad del inicio de medicamentos modificadores de la enfermedad). En este estudio se documentó que la presencia de erosiones articulares en las manos o en los pies, se asoció con una posibilidad 6 veces mayor de tener una enfermedad persistente al año en comparación con aquellos pacientes que no presentaron erosiones articulares. Sin embargo, la ausencia de erosiones articulares al inicio de la valoración clínica, no descartó la presencia de enfermedad persistente al año de seguimiento (LR+ 6.0, IC 95%: 1.9 a 18.7; LR- 0.7, IC 95%: 0.7 a 0.9). Es pertinente mencionar que al incluir en el estudio pacientes con enfermedad establecida, es mayor la probabilidad que los pacientes tengan erosiones articulares y que por ende, tengan una mayor probabilidad











de padecer una enfermedad activa o haber requerido el inicio de medicamentos modificadores de la enfermedad al año de seguimiento[11]; todo esto hace que el estudio tenga el riesgo de padecer del sesgo espectro, lo que podría llevar a sobreestimar el papel de las erosiones articulares al momento de establecer el pronóstico de los pacientes con AR.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

3.3.2.2.2 Ecografía (en escala de grises o doppler poder)

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[8] (puntaje AMSTAR 6/11) en donde se evaluó la utilidad de la ecografía articular en escala de grises o con el uso de doppler poder (DP) en las manos, los pies, las rodillas, el tobillo o en los hombros para establecer el diagnóstico de AR en los adultos con artritis indiferenciada o inflamatoria en al menos una articulación. El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987 o la evaluación clínica por parte de un reumatólogo con un seguimiento de 12 a 24 meses y el punto de corte fue la presencia de cualquier hallazgo ecográfico sugestivo de inflamación articular.

Los estudios recuperados a través de esta revisión sistemática fueron heterogéneos en términos de la población incluida y los desenlaces evaluados haciendo imposible sintetizar la evidencia mediante un estimador puntual. Un estudio documentó que en pacientes que no cursaban con edema o dolor articular pero que tenían anticuerpos anti-citrulina positivos, el ultrasonido DP predijo de forma significativa el desarrollo de







edema articular clínicamente manifiesto durante los próximos 26 meses OR de 5.50 (IC 95%: 2.57 a 11.9). En otro estudio, el ultrasonido reclasificó como AR al 15% (n=22) de los pacientes catalogados como artritis indiferenciada (n=149), usando el diagnóstico clínico como patrón de oro, con un seguimiento a 12 meses y con una frecuencia de 11% (n=17) de resultados falsos positivos. Con base en este estudio, el diagnóstico de inflamación articular utilizando la ecografía Doppler en más de tres articulaciones alcanzó una sensibilidad de 0.35 (IC 95%: 0.24 a 0.48) y una especificidad de 0.78 (IC 95%: 0.67 a 0.86) para el diagnóstico de AR al momento de la evaluación.

Con respecto el pronóstico de los pacientes con AR, cuatro estudios evaluaron la capacidad del ultrasonido para predecir recaídas (flare). El primero de ellos encontró que la presencia de cualquier signo ecográfico de inflamación articular mediante el uso del DP, incrementó la posibilidad de presentar alguna recaída durante el seguimiento OR de 3.6 (IC 95%: 1.4, 9.0) en 48 pacientes con artritis reumatoide temprana con seguimiento a 6 meses. El segundo estudio documentó que la presencia de signos sugestivos de sinovitis mediante el uso de DP incrementó 6 veces la posibilidad de presentar una recaída en 85 pacientes con remisión clínica quienes fueron seguidos durante un año con OR de 6.3 (IC 95%: 2.0, 20). Otro estudio realizado en 106 pacientes con AR temprana documentó que en pacientes con remisión clínica de la enfermedad, la presencia de signos ecográficos de sinovitis al DP también incrementó la posibilidad de presentar un episodio de recaída durante el seguimiento (datos no especificados para el seguimiento) con OR de13 (IC 95%: 1.6,104). Un estudio evaluó la utilidad del ultrasonido en escala de grises para predecir la presencia de recaídas y no se encontró utilidad pronóstica (datos no suministrados).





Dos estudios evaluaron la utilidad del ultrasonido en predecir el desarrollo de daño articular en pacientes con remisión clínica y ambos documentaron que la presencia de signos clínicos de inflamación al DP, incrementó la posibilidad de desarrollar erosiones articulares visibles al examen radiográfico (primer estudio 85 pacientes con OR de 1.4 [IC 95%: 1.1 a 1.9]; y el segundo estudio de 10 pacientes mostró un OR de 12 [IC 95%: 3.3 a 44.0]). El ultrasonido en escala de grises falló en demostrar alguna utilidad al momento de establecer el desarrollo a futuro de erosiones articulares con OR de 1.92 (IC 95%: 0.49 a 7.24).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

3.3.2.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[9] (puntaje AMSTAR 8/11) en donde se evaluó la exactitud diagnóstica de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para el diagnóstico de artritis temprana, en pacientes de 40 a 57 años que presentaron poli-artritis indiferenciada de la mano o de la muñeca (11 estudios, 606 pacientes). El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987 o la evaluación clínica por parte de un reumatólogo y la exactitud diagnóstica fue estimada mediante la construcción de la curva receptor operador (ROC por sus siglas en inglés).

Cuando se analizaron la totalidad de los estudios incluidos, el área bajo la curva fue de 0.77. Dado que el área bajo la curva ROC representa la probabilidad de correctamente ordenar a los pacientes como uno con o como uno sin la condición de interés basados







en los resultados de la prueba[12], este resultado es equivalente a decir que la RMN discrimina correctamente como verdadero positivo (paciente con AR) o verdadero negativo (paciente sin AR) al 77% de los pacientes que presentan poliartritis indiferenciada de la mano o de la muñeca.

Cuando el análisis se restringió a los estudios de más alta calidad metodológica o a la población de pacientes con inicio de los síntomas con duración menor a seis meses, la exactitud diagnóstica de la RMN no se modificó ostensiblemente (área bajo la curva 0.80 y 0.81 respectivamente) como sí ocurrió –desfavorablemente- cuando el análisis se dirigió al diagnóstico de erosiones articulares (área bajo la curva 0.61). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Esta misma revisión sistemática[9] evaluó la utilidad de la RMN para establecer el pronóstico de los pacientes con artritis temprana (en pacientes de 20 a 83 años) que presentaron poli-artritis de la mano, la muñeca o el pie (17 estudios, 710 pacientes). El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987 o la evaluación clínica por parte de un reumatólogo; el desenlace primario fue la presencia de cambios radiográficos a los 12 meses (puntaje Sharp o Larsen) y los desenlaces secundarios fueron la presencia de cambios radiográficos posterior a 12 meses, el estado funcional (ACR 20), la capacidad funcional y/o la calidad de vida (evaluada con la escala HAQ, SF-36 o cualquier otra escala validada) durante el seguimiento.

Cuando el análisis incluyó a la totalidad de los estudios identificados, el área bajo la curva fue de 0.83 y su valor pronóstico se mantuvo cuando el análisis se restringió a los estudios que incluyeron pacientes con duración de la enfermedad menor a seis meses





y a los pacientes que presentaron erosiones articulares durante la evaluación en la línea de base (área bajo la curva 0.86 y 0.84 respectivamente).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

3.3.2.2.4 Tomografía con emisión de positrones (PET)

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[10] (puntaje AMSTAR 5/11) en donde se evaluó la utilidad de la tomografía con emisión de positrones (PET) en las manos o en los pies para establecer el diagnóstico de AR en los adultos con artritis inflamatoria en al menos una articulación. El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987, la evaluación clínica por parte de un reumatólogo, la ecografía articular o la resonancia magnética nuclear. El punto de corte fue el incremento semi-cuantitativo en los niveles de valores de toma estandarizados de F-18 fluor-2-D-deoxyglucosa (valor estadarizado de recaptación) -F-FDG (SUV)-.

La revisión identificó 18 artículos con 276 pacientes pero los estudios recuperados fueron heterogéneos en términos de la población incluida y en los desenlaces evaluados haciendo imposible meta-analizar la información. Simultáneamente, el objetivo de esta revisión no fue generar un estimador puntual de exactitud diagnóstica sino evaluar la correlación de los hallazgos mediante el uso de PET con la clínica, la ultrasonografía o la resonancia magnética. Teniendo presente lo expuesto, esta revisión sistemática pudo documentar que el incremento semi-cuantitativo en los niveles de F-FDG (SUV) posee un bajo índice de correlación con la evaluación clínica para el diagnóstico de edema







articular independiente del medio administrado (TUV= r=0.53, p=0.2 y RUV = r=0.74, p=1) lo que también se vio reflejado en una pobre sensibilidad al momento de detectar artritis inflamatoria (rango sensibilidad del 56 al 77%).

Cuando se comparó la PET con la resonancia magnética nuclear (RMN), el incremento en la captación de F-FDG y el volumen del pannus por RMN mostraron una fuerte correlación tanto antes como después del tratamiento (r=0.86; p=0.0001 y r=0.91; p=0.0002, respectivamente) al tiempo que la captación de C-colina al interior del tejido proliferativo sinovial también fue concordante con el volumen estimado durante la RMN (C-choline: r=0.95, p<0.0001).

El incremento semi-cuantitativo en los niveles de F-FDG también se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de edema (OR=4.8), dolor articular (OR=8.6) durante el examen físico y con otros hallazgos sugestivos de compromiso articular durante el ultrasonido (OR=11.7). Cuando se comparó la prevalencia de artritis inflamatoria diagnosticada por PET frente a la ecografía, se encontró que el PET presentó una mayor frecuencia en comparación de la ecografía (75% versus 56%) pero esta diferencia no fue notoria cuando se utilizó power doppler (prevalencia PET 97% versus 96%).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

3.3.2.2.5 Biopsia sinovial

Se encontró una revisión sistemática de la literatura[13] (puntaje AMSTAR 6/11) en donde se evaluó la utilidad de la biopsia sinovial para el diagnóstico y el pronóstico de los adultos con artritis indiferenciada que presentaron compromiso en al menos una articulación. El patrón de oro utilizado fueron los criterios ACR 1987 o la evaluación clínica por parte de un reumatólogo con un seguimiento de 6 a 24 meses.

Cuando se utilizó la presencia de patrón vascular con morfología recta, la biopsia sinovial mostró un rango de sensibilidad de47 a 77%, con un rango de especificidad de70 a 77%. De otra parte, las razones de verosimilitud tuvieron un rango de 2.04 a 2.57 para los LR+ y un rango de 0.33 a 0.69 para los LR-. Acorde a los hallazgos por histopatología y a la coloración, la combinación de anticuerpos anticitrulina en líquido sinovial y la presencia de mAb 12A, mostraron una sensibilidad de 53% (IC 95%:31 a 75) y una especificidad de 97% (IC 95%: 90 a 100), con un LR+ de 17.7 y un LR- de 0.48.

Los resultados obtenidos a partir de esta revisión sistemática de la literatura demuestran una limitada utilidad de la biopsia sinovial para establecer diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con AR. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

3.3.2.3 De la evidencia a la recomendación

Posterior a la revisión de la evidencia disponible que evaluó la utilidad de la radiografía convencional, la ecografía, resonancia magnética nuclear, PET y biopsia sinovial, el GDG determinó que relación riesgo/beneficio no favorece la realización de estas ayudas para





apoyar el diagnóstico de Artritis Reumatoide. Sin embargo, el GDG encontró beneficio en el uso de la radiografía convencional y la RMN cuando se quiere evaluar la progresión de la enfermedad o el daño estructural.

Durante esta etapa de la presentación, los pacientes manifestaron su preocupación por el diagnóstico tardío y resaltaron la necesidad de contar con más y mejores ayudas diagnósticas. Frente a esto, el GDG coincidió en las preocupaciones expresadas por los pacientes y realizó un llamado al desarrollo de mayor investigación en este campo.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia y en la imprecisión de los resultados.

Recomendación	No.	Resumen
Débil en Contra	10	No se sugiere el uso de la radiografía de las manos o de los pies para establecer el diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana o artritis indiferenciada dada su limitada capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	11	Se sugiere el uso de la radiografía de las manos o de los pies para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	12	No se sugiere el uso de la ecografía en escala de grises o doppler poder de las manos, de los pies, de las rodillas, del tobillo o de los hombros para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	13	No se sugiere el uso de la resonancia magnética nuclear para establecer el diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana en los pacientes con poliartritis indiferenciada de







Débil a Favor		la mano o de la muñeca dada su baja capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
	14	Se sugiere el uso de la resonancia magnética nuclear para establecer el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana o artritis indiferenciada de la mano, de la muñeca o del pie dada su capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Practica	☑	La resonancia magnética nuclear en Artritis Reumatoide estará limitada solo para ser usada por los profesionales especialistas en patología osteomuscular.
Débil en Contra	15	No se sugiere el uso de la Tomografía con emisión de positrones de las manos o de los pies para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	No se deben solicitar Tomografía Axial Computada o Gammagrafía Ósea para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana.
Fuerte en Contra	16	No se recomienda el uso rutinario de la biopsia sinovial para establecer el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana dada su baja capacidad discriminatoria. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**

3.3.3 REFERENCIAS

1. Bizzaro N, Bartoloni E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective Study.Arthritis Research & Therapy 2013,15:R16.





2. Aletaha D, Alasti F, Smolen J. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. Ann Rheum Dis 2011;70:1975-1980

3. Gorman JD, Lum RF. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2004 Feb; 50(2): 400-12.

4. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2010 Apr 6;152(7):456-64.

5. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med. 2007 Jun 5;146(11):797-808.

6. Vercoutere W, Thevissen K, Bombardier C et al. Diagnostic and predictive value of acute-phase reactants in adult undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. J Rheumatol Suppl. 2011 Mar;87:15-9.

7. Koevoets R, Machado P, Bombardier C, van der Heijde DM. The value of conventional radiographs in undifferentiated arthritis: a systematic review. J Rheumatol. 2011; 87 Suppl. 26-30.

8. Ten Cate et al.: Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis - a systematic review of the literature. Arthritis Research & Therapy 2013 15:R4.

9. Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 May;63(5):675-88.

10. Bruijnen S.T.G, Gent Y.Y.J, Voskuyl A.E, et al. The present role of Positron Emission Tomography in diagnosis and monitoring of peripheral inflammatory











arthritis: a systematic review. Arthritis Care and Research. Vol. 66, Nº1, January 2014, pp 120-130.

11. Funovits J, Aletaha D, et al. "The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I." Annals of the Rheumatic Diseases 2010; 69(9): 1589-95.

12. Xiao-Hua Z, Obuchowski NA, McClish DK. Medidas de exactitud diagnóstica. En: Balnding DJ, Cressie NAC, Fitzmaurice GM (eds). Métodos estadísticos en medicina diagnóstica. 1ª ed. Estados Unidos: Jhon Wiley & Son; 2011. p13 a 55.

13. Kristof Thevissen, et al. Diagnostic and prognostic value of synovial biopsy in adult undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic literature review. J Rheumatol. 2011;38 Suppl. 87:45-47.







3.4 PREGUNTA 4: ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON AR?

3.4.1 INICIO TEMPRANO DEL TRATAMIENTO

3.4.1.1 Introducción clínica

En las 2 últimas décadas, se ha venido cambiando el paradigma en el manejo de AR, gracias al avance en nuevas esquemas de manejo y opciones terapéuticas, que buscan llevar a una terapia efectiva temprana que tenga impacto en la actividad de la enfermedad, en la funcionalidad y en la disminución del daño articular, como se expone en los resultados de los estudios TICORA y CAMERA[1]. En la AR el daño articular y la discapacidad física son los desenlaces que mayor se relacionan con impacto en calidad de vida y mortalidad prematura, de ahí que la instauración temprana de una terapia FARME, logra impactar en la evolución de la enfermedad a largo plazo considerando como un "ventana de oportunidad" para el inicio de tratamiento con estos medicamentos[2,3].

3.4.1.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática[4] de la literatura puntaje AMSTAR 6/11 evaluó los factores pronóstico para alcanzar remisión en pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide diagnosticada con los Criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987. Esta revisión solo incluyó estudios que realizaron la detección de los factores





pronóstico mediante el ajuste de la confusión a través de modelamiento matemático (modelos multivariados). Se recuperaron 18 estudios de cohorte para un total de 12.119 participantes para los cuales la variable dependiente -desenlace principal- fue la remisión de la enfermedad definida mediante DAS_{44} ó DAS_{28} (once estudios), ACR (cuatro estudios), el índice articular de Ritchie (un estudio) o bien, mediante la implementación de otros criterios clínicos o paraclínicos definidos por los autores (dos estudios).

Los estudios recuperados reportaron frecuencias de remisión entre el 5% y 53% con periodos de seguimiento de 3 meses a 5 años. Un estudio con 178 participantes documentó que el inicio tardío del tratamiento -definido como un periodo de tiempo mayor a cuatro meses desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento[5] - fue un factor pronóstico asociado a una menor probabilidad de lograr remisión durante los dos años siguientes (35% en grupo de tratamiento temprano vs. 11% en el grupo de tratamiento tardío; p=0.021) ajustando por la presencia de factores de confusión como factor reumatoide, epítope compartido, género y edad.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones del riesgo de sesgos.

3.4.1.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible relacionada al inicio de tratamiento en pacientes con AR mayores de 16 años, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio para el inicio de tratamiento farmacológico de forma temprana en los primeros 4 meses de los síntomas, favorece a los pacientes,







previene la progresión a daño radiológico y lleva a mayor control de la enfermedad. El grupo de pacientes manifestó su preocupación e interés por el acceso y abordaje temprano por parte de los médicos reumatólogos.

La calidad de la evidencia fue baja, pero pese a esto los clínicos presentes en la discusión, estuvieron de acuerdo con el inicio de tratamiento farmacológico desde que se inicia el estudio de la artritis, dado que esto lleva a un rápido control de la actividad inflamatoria y considerando el periodo de oportunidad para el inicio de terapia se cambio a fuerte a favor.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	17	Se recomienda el inicio temprano del tratamiento(antes de cuatro meses a partir del inicio de los síntomas) en los pacientes con sospecha de Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**

3.4.2 PRINICPIOS DE TRATAMIENTO

3.4.2.1 Introducción clínica

Los reumatólogos han desarrollado en las dos últimas décadas, una gran conciencia de la necesidad de iniciar un tratamiento temprano y eficaz en pacientes con AR y esto, junto con la disponibilidad de nuevas terapias y mejores algoritmos predictivos para pacientes con AR temprana, ha mejorado el resultado en términos de la remisión de la enfermedad y mejoría en la destrucción de las articulaciones[6].





3.4.2.2 Evidencia clínica

3.4.2.2.1 Remisión a Reumatología

Un estudio observacional[6]evaluó la asociación entre el desarrollo de erosiones articulares y el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta la evaluación de los pacientes por parte de un reumatólogo, configurando para ello una cohorte de 1674 participantes con AR temprana (menor a 2 años). Los autores del estudio categorizaron el tiempo total de atención –tiempo entre el inicio de los síntomas a la consulta con médico general + tiempo entre la consulta con el médico general a la atención por un reumatólogo– como menor ó mayor/igual a 12 semanas.

Para el control de las variables de confusión, los autores realizaron un modelamiento matemático (modelos multivariados) ajustando la asociación de interés por la presencia de variables de confusión como el sexo, la edad, los antecedentes familiares, la duración de la sintomatología, las manifestaciones clínicas, la presencia de anticuerpos anti-citrulina y de factor reumatoide y la existencia de erosiones articulares al inicio del seguimiento evaluadas con el índice de Sharp/van der Heijde. El seguimiento de la cohorte fue a 6 años y el desenlace de interés fue la progresión radiográfica de la enfermedad.

De esta forma se pudo establecer, que los pacientes que fueron valorados por parte de un reumatólogo posterior a las 12 primeras semanas desde el inicio de los síntomas, presentaron una mayor probabilidad de desarrollar erosiones articulares junto con una







mayor progresión de la enfermedad (RR 1.34 para progresión radiográfica de la enfermedad, IC no proporcionado y p<0.001 para progresión de la enfermedad).

La calidad de la evidencia es muy baja debido a algunas limitaciones en el riesgo de sesgos.

3.4.2.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible en cuanto al momento ideal para la remisión a reumatología en los pacientes mayores de 16 años con AR, el GDG encontró información que pone de manifiesto que la valoración temprana de la enfermedad tiene una buena relación riesgo/beneficio y que lleva a mejores desenlaces a largo plazo, en términos de prevención de daño articular medido por erosiones junto con una menor progresión de la enfermedad; esto de manera paralela, genera un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno.

A pesar de tener una calidad de la evidencia muy baja, los reumatólogos presentes discutieron esta recomendación, considerando que para muchos médicos no reumatólogos el diagnóstico temprano de AR es aún un reto, que lleva a posponer el inicio de tratamiento farmacológico, considerando que la valoración temprana por un médico reumatólogo, es fundamental en nuestro medio para llevar a mejor control de enfermedad y con esto prevenir discapacidad secundaria a actividad de AR. La valoración de los pacientes consideró un gran interés en la valoración y seguimiento por esta especialidad, por lo cual se dejó como fuerte a favor.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	18	Se recomienda que los pacientes con sospecha de Artritis Reumatoide temprana sean valorados por parte de un reumatólogo antes de 12 semanas desde el inicio de los síntomas. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de Buena Práctica	☑	Los pacientes con Artritis Reumatoide temprana deben ser manejados de forma integral (Reumatología, ortopedia, fisiatría, terapia física y ocupacional, psicología, enfermería y profesionales relacionados).

3.4.3 ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO

3.4.3.1 Introducción clínica

El objetivo actual del tratamiento de la AR es controlar la inflamación desencadenada por la enfermedad, con lo cual se logra aliviar el dolor, restaurar la calidad de vida y sobre todo, preservar la independencia y funcionalidad del paciente; lo cual va unido a prevenir la destrucción articular y complicaciones extra-articulares generadas por la enfermedad[6]. La evaluación clínica de la AR debe incluir valoración cuantitativa de la actividad de la enfermedad, que se articule con la decisión de inicio o modificación del tratamiento. Esta evaluación de rutina además debe incluir valoración del dolor, escalas de actividad de enfermedad valorada por el paciente y médico tratante, escalas de discapacidad y de calidad de vida. Estos instrumentos utilizan escala visual análoga, formatos en papel o electrónicos, valoración física articular y marcadores de inflamación. Con estos instrumentos se crean escalas para determinar actividad y remisión de la enfermedad[7].

3.4.3.2 Evidencia clínica

3.4.3.2.1 Treat To Target

Una revisión sistemática de la literatura[8] puntaje AMSTAR 4/11 identificó cuatro ensayos clínicos controlados dirigidos a evaluar la mejor estrategia para el seguimiento y control de los pacientes con Artritis Reumatoide. Esta revisión incluyó 1559 participantes en donde se evaluaron cuatro intervenciones. Dada la heterogeneidad sustancial, no fue posible sintetizar la información y se procede a presentar los estudios de forma independiente.

El primero de los ensayos recuperados[9], comparó dos aproximaciones de tratamiento en 111 participantes con artritis reumatoide temprana; la intervención consistió en realizar un control estrecho y sostenido de la actividad de la enfermedad mediante controles mensuales en donde se valoró la velocidad de sedimentación globular, el índice articular de Ritchie, el número de articulaciones inflamadas y la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente. La comparación consistió en cuidado rutinario con evaluación trimestral sin medición formal de la actividad de la enfermedad. A lo largo de este estudio, se permitió el uso concomitante de medicamentos modificadores de la enfermedad en monoterapia o bien, como parte de terapia combinada en los casos de fallo terapéutico previo.

Los desenlaces de interés fueron los niveles de actividad de la enfermedad y la frecuencia de remisión (actividad de la enfermedad evaluada por DAS_{28} , ACR 20, ACR 50, ACR 70 y remisión definida como $DAS_{28}<1.6$) y el seguimiento fue durante un año. Con base en este

estudio se pudo establecer que los pacientes asignados al brazo de control estrecho y sostenido presentaron una menor actividad de la enfermedad y una mayor posibilidad de alcanzar remisión durante el seguimiento (OR 5.8, IC 95%:2.4 a 13.9 y OR 9.7, IC 95%: 3.9 a 23.9, respectivamente).En lo concerniente a la seguridad de la intervención, los autores reportaron que el grupo asignado a recibir una aproximación intensiva presentó una menor proporción de eventos adversos asociados al tratamiento farmacológico, en comparación con el grupo asignado a control rutinario (58.2% vs. 76.4%; no reporte de estimadores de asociación ni valores de p).La calidad de la evidencia es moderada debido a limitaciones en el riesgo de sesgos.

El segundo estudio incluido[10]evaluó la efectividad y la seguridad de una estrategia de tratamiento intensivo comparada con el tratamiento convencional en 299 pacientes con artritis reumatoide temprana, definida como aquella con menos de un año de duración. La intervención consistió en proporcionar a los participantes un tratamiento escalonado de la enfermedad fundamentado en la evaluación de tres elementos:

1. Los valores de sedimentación globular, el número de articulaciones inflamadas, el número de articulaciones con dolor y la evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente.
2. La disminución en la actividad de la enfermedad, definida como un decremento a menos del 20% en el número de articulaciones inflamadas y a menos del 20% en dos de los otros parámetros. Se definió respuesta inadecuada a la terapia como una mejoría inferior o igual al 50% con respecto a línea de base en términos del número de articulaciones inflamadas junto con una mejoría inferior o igual al 50% en al menos dos de los tres criterios restantes.

3. La frecuencia de las evaluaciones para la toma de decisiones terapéuticas, la cual fue cada cuatro semanas.

El brazo de aproximación convencional fue asignado a recibir control clínico trimestral y el ajuste terapéutico fue realizado a consideración del reumatólogo.

Los desenlaces de interés del estudio fueron la frecuencia de remisión de la enfermedad por al menos 3 meses durante la duración del estudio, definiendo remisión como: ausencia de articulaciones inflamadas, acompañada de al menos dos de los siguientes criterios: ≤ 3 articulaciones con dolor, velocidad de sedimentación menor a ≤20 mm/hr y escala visual análoga de bienestar ≤20mm. Como desenlaces secundarios, se realizó la medición de ACR50 modificado (sin la valoración global del médico) y se reportó la frecuencia de eventos adversos posterior a la terapia.

Al término del primer año de seguimiento, este estudio encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de la frecuencia de pacientes en remisión (35% en el grupo de la estrategia intensiva versus 14% en el grupo de la estrategia convencional; p<0.001) y en el tiempo promedio requerido para lograr remisión (promedio 10.4 meses, IC 95%:9.1 a 11.7 meses con la estrategia intensiva versus 14.3 meses, IC 95%:12.6 a 16.1 meses con la estrategia convencional; p<0.001), diferencia que se mantuvo a los dos años de seguimiento (remisión de la enfermedad 50% con la estrategia intensiva versus 37% con la estrategia convencional; p<0.029; duración de todos los periodos de remisión 11.6 meses, IC 95%:10.1 a 13.1 meses con estrategia intensiva versus 9.1 meses, IC 95%:7.6 a 10.6 meses para el grupo convencional; p=0.025).





En lo concerniente a criterios ACR50 modificados, estos fueron alcanzados en el 58% en el grupo de estrategia intensiva frente al 43% de participantes asignados al grupo de tratamiento convencional (primer año de seguimiento p=0.018), sin que esta diferencia permaneciera estadísticamente significativa al segundo año (46% vs 45%, p=1.0). Con respecto a la frecuencia de eventos adversos, el 87% de los participantes asignados al grupo de tratamiento habitual presentó al menos un evento adverso en comparación con el 94% de los pacientes asignados al brazo de tratamiento escalonado. El evento adverso más frecuente entre los grupos fue de origen gastrointestinal (24.6% en el grupo intensivo versus 25.2% en el grupo de estrategia convencional) sin que los autores brinden información con respecto al tipo de efecto adverso o sobre estimadores de asociación.La calidad de la evidencia es moderada debido a limitaciones en el riesgo de sesgos.

El tercer estudio recuperado[11] fue un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, en donde se evaluó la eficacia y la seguridad del control sistemático de la actividad de la enfermedad y la terapia dirigida en comparación con el cuidado rutinario en 384 participantes con artritis reumatoide establecida (mayor a dos años de evolución).

La intervención a estudio consistió en estimar la actividad de la enfermedad durante la semana 0, 4, 12 y 24 a través de la medición del DAS_{28}, teniendo como objetivo terapéutico obtener un DAS_{28} inferior a 3.2 y teniendo como opción el ajuste en el esquema terapéutico en caso de no lograr dicho objetivo. Por su parte, en los conglomerados asignados a recibir cuidado rutinario no se realizó un monitoreo sistemático de la actividad de la enfermedad y no existió un objetivo terapéutico alrededor del cual ajustar la estrategia terapéutica.







Los desenlaces primarios de interés fueron la proporción de participantes que lograron un puntaje DAS_{28} menor a 3.2 y la frecuencia de cambios en el esquema terapéutico para lograr el objetivo propuesto. Como desenlaces secundarios se evaluó los cambios en el esquema terapéutico FARME, la intensidad del dolor, la actividad global de la enfermedad y la frecuencia de discapacidad. El seguimiento fue a 24 semanas.

A partir de los resultados de este estudio se pudo determinar que el control sistemático de la actividad de la enfermedad y la terapia dirigida se asoció a una mayor frecuencia de remisión o de baja actividad de la enfermedad en los pacientes asignados a la intervención, en comparación con los participantes asignados a tratamiento habitual (31% en el grupo de monitoreo versus 16% en el grupo de cuidado rutinario p=0.028) y a una mayor proporción de ajustes terapéuticos para lograr el objetivo en el grupo de monitoreo sistemático (20% en el brazo asignado a la intervención versus 9% en el grupo control; p=0.013).

Así mismo, los autores documentaron que los pacientes asignados al grupo de control sistemático de la enfermedad presentaron una menor frecuencia de efectos adversos en comparación con el grupo asignado a tratamiento convencional en términos de lesiones cutáneas tipo exantema (4 versus 11%, p<0.05) y en términos de la frecuencia de náusea y vómito (4 versus 9%, p<0.05).La calidad de la evidencia fue alta.

3.4.3.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible relacionada con el seguimiento de la Artritis Reumatoide en pacientes mayores de 16 años, el GDG encontró información clara que favorece la relación riesgo/beneficio para el seguimiento sistemático y en periodos estrechos, con modificaciones terapéuticas oportunas de acuerdo a la severidad y actividad de la enfermedad, que llevaron a mejores desenlaces en cuanto a calidad de vida, menor progresión radiológica y mayor control de actividad inflamatoria articular. Además se evidenció que para evaluar la actividad, debe valorarse con clinimetría independiente de la escala, con lo que se obtiene mejor diferenciación de subgrupos y a su vez un mejor abordaje terapéutico, logrando con esto la remisión o baja actividad de enfermedad que en realidad lleva a un impacto positivo en el panorama de AR y los pacientes que la padecen. Los pacientes manifestaron gran acuerdo y complacencia con estos resultados y comentaron la importancia de eliminar las barreras de acceso para tener una evaluación de manera rutinaria y sistemática.

La calidad de la evidencia moderada y alta, Las principales limitaciones que presentaron en la calidad de la evidencia en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	19	Se recomienda que la actividad de la enfermedad sea evaluada mensualmente hasta alcanzar baja actividad o remisión (estrategia de control estrecho y sostenido) en los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte a Favor	20	Se recomienda el uso de la estrategia intensiva (tratamiento escalonado con ajuste trimestral de la

		medicación) para el manejo de los pacientes con Artritis Reumatoide temprana. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte a Favor	21	Se recomienda el control periódico de la actividad de la enfermedad con clinimetría, en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Fuerte a Favor	22	Se recomienda que el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide se encuentre dirigido a lograr la remisión o la baja actividad de la enfermedad (estrategia treat to target). **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**

3.4.4 FACTORES PRONÓSTICOS

3.4.4.1 Introducción clínica

Dentro de la evaluación integral de los pacientes con Artritis Reumatoide, debe considerarse la probabilidad de progresión de la enfermedad, su agresividad (en términos de persistencia de actividad) y las posibles complicaciones de la enfermedad al momento del diagnóstico, lo cual determina potenciales predictores útiles para una razonable categorización de los pacientes, que permiten tomar decisiones en relación al esquema terapéutico de inicio, la necesidad de una más estrecha y direccionada vigilancia y cambios oportunos en su tratamiento[7].

3.4.4.2 Evidencia clínica





Una revisión sistemática[4] de la literatura puntaje AMSTAR 6/11 evaluó los factores pronóstico para alcanzar remisión en pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide diagnosticada con los Criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987. Esta revisión solo incluyó estudios que realizaron la detección de los factores pronóstico mediante el ajuste de variables de confusión a través de modelamiento matemático (modelos multivariados). Se recuperaron 18 estudios de cohorte para un total de 12.119 participantes para los cuales la variable dependiente -desenlace principal- fue la remisión de la enfermedad definida mediante DAS_{44} ó DAS_{28} (once estudios), ACR (cuatro estudios), el índice articular de Ritchie (un estudio) o bien, mediante la implementación de otros criterios clínicos o paraclínicos definidos por los autores (dos estudios).

Los estudios recuperados por la revisión reportaron frecuencias de remisión entre el 5% y 53% con periodos de seguimiento de 3 meses a 5 años. Como factores clínicos asociados a remisión fueron evaluados:

- Edad: dos estudios observacionales tipo cohorte evaluaron la edad como factor pronóstico de remisión en 591 participantes con AR establecida activa (DAS_{28} 5.9 y 6). Uno de ellos[12] evaluó como punto de corte la edad mayor o igual a 53 años, documentando que ésta fue un factor de mal pronóstico para alcanzar remisión, ajustando por la presencia de variables como sexo, HAQ y factor reumatoide (OR 0.6, IC 95%:0.4 a 0.9). Otro estudio[13] realizado en 1.257 pacientes evaluó como punto de corte la edad mayor a 40 años, encontrando que la aparición de la enfermedad después de esta edad es un factor de mal pronóstico de remisión (HR de 0.779, IC 95%:0.701 a 0.865) ajustado por sexo, comorbilidades, DAS_{44}, HAQ, factor reumatoide, proteína C Reactiva, hábito











tabáquico, duración de la enfermedad, uso concomitante de FARMEs y esteroides, historia de falla a FARMEs, uso previo de biológicos y tiempo para alcanzar la remisión.

- Sexo: un estudio observacional[14] tipo cohorte evaluó del sexo femenino como factor pronóstico de remisión en pacientes con AR establecida que presentaban enfermedad actividad (promedio DAS_{28} de 6.7) y encontró que las mujeres tiene una menor posibilidad de alcanzar la remisión (OR 0.6, IC 95%: 0.4 a 0.9) cuando se comparan con los hombres y ajustarlo por la edad, el hábito tabáquico, la presencia de comorbilidades, el factor reumatoide y el uso previo de Metotrexate o esteroides.
- Hábito tabáquico: Dos estudios observacionales de tipo cohorte evaluaron el papel que desempeña el hábito tabáquico como factor pronóstico en pacientes con AR con enfermedad activa (promedio DAS_{28} de 5.3). Uno de los estudios[14]que involucró 2.879 participantes AR establecida, no encontró una asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar y el desarrollo de remisión (OR 1.1, IC 95%: 0.8 a 1.4) al ajustarlo por edad, sexo, la presencia de comorbilidades, factor reumatoide, DAS_{28}, HAQ, uso previo de Metotrexate o AINES y el número de FARMEs previos. El otro estudio[15] fue realizado en 608 pacientes con AR temprana y encontró que el hábito de fumar disminuyó la posibilidad de alcanzar remisión a los 5 años de seguimiento (OR 0.66, IC 95%: 0.45 a 0.98) al ajustarlo por sexo, factor reumatoide, Anti-citrulinas, DAS_{28}, HAQ y duración de la enfermedad.
- Presencia de comorbilidades: Un estudio observacional tipo cohorte evaluó el papel de las comorbilidades como factor pronóstico en 1.257 participantes con Artritis Reumatoide establecida con enfermedad activa (promedio DAS28 de 6), encontrando que la presencia de éstas, se encuentra asociada a una menor











probabilidad para alcanzar la remisión (HR 0.9, IC 95%: 0.8 a 0.9) al ajustarlo por la presencia de variables como el sexo, la edad, DAS28, HAQ, factor reumatoide, hábito tabáquico, duración de la enfermedad, uso concomitante de FARMEs y esteroides, historia de falla terapéutica a los FARMEs y uso previo de biológicos.

Dentro de las variables relacionadas con la actividad de la enfermedad, la revisión incluyó como factores:

- Inicio del tratamiento con DAS_{28}> 5.1: Un estudio observacional[13] tipo cohorte realizado en 1.257 pacientes con AR establecida con promedio de actividad DAS_{28} de 6, estableció como punto de corte como factor pronóstico un puntaje inicial de DAS_{28} >5.1. Con base en este estudio se pudo establecer que la presencia de enfermedad activa se asocia a una menor probabilidad de alcanzar remisión (HR 0.50, IC 95%: 0.45 a 0.55) al ajustarlo por sexo, edad, comorbilidades, factor reumatoide, hábito de fumar, duración de la enfermedad, uso concomitante de FARMEs y esteroides, historia de falla previa a los FARMEs, tiempo para remisión y HAQ.
- Inicio con DAS_{28}<5.1: Un estudio observacional[16] tipo cohorte que involucró 105 participantes con AR temprana, evaluó la asociación de enfermedad activa con puntaje DAS_{28} inicial<5.1 y la posibilidad posterior de alcanzar remisión. Este estudio documentó que los participantes con DAS_{28} inicial<5.1 tiene una mayor posibilidad de alcanzar remisión cuando se comparan con participantes con DAS_{28} mayor (OR 4.1, IC 95%: 1.56 a 10.77) al ajustarlo por sexo, dolor, velocidad de eritrosedimentación, hemoglobina, factor reumatoide, ACR20, ACR50 y respuesta EULAR a los 6 meses.











- Inicio con $DAS_{44}<4$: Un estudio observacional[17] tipo cohorte realizado en 134 pacientes con AR temprana estableció como punto de corte la presencia de puntaje $DAS_{44}<4$ como factor pronóstico. Este estudio documentó que los pacientes con puntaje DAS_{44} menor a 4 presentaron una mayor posibilidad de lograr remisión (OR 3.2, IC 95%: 1.6 a 6.5) al ajustarlo por puntaje Sharp, presencia de rigidez matutina y proteína C reactiva.
- Índice de Ritchie <1,7: Un estudio observacional[17]tipo cohorte realizado en 134 pacientes con AR temprana con promedio de actividad DAS_{44} de 4.1, evaluó la asociación entre el Índice de Ritchie<1.7 como factor pronóstico para lograr remisión en pacientes con Artritis Reumatoide. Este estudio encontró que los pacientes que cursaron con menor índice de Ritchie tuvieron una mayor posibilidad de remitir (OR 2.29, IC 95%: 1.1 a 4.36) cuando se compararon con los participantes con índices mayores. Este estudio ajustó por la presencia de HAQ, puntaje de Sharp, rigidez matutina y proteína C reactiva.
- Presencia de Dolor: Un estudio observacional[18]tipo cohorte con 425 participantes con Artritis Reumatoide de temporalidad y actividad no especificadas, determinó el papel del dolor como factor pronóstico para remisión y documentó que éste constituye un factor de mal pronóstico para obtener la remisión de la enfermedad (OR 0.98, IC 95%: 0.97 a 0.99) al ajustarlo por compromiso articular, factor reumatoide y adecuada respuesta al tratamiento en los primeros 6 meses.
- HAQ >1: La evaluación global del paciente medida mediante la escala HAQ (Health Assessment Questionnaire) fue evaluada por dos estudios observacionales tipo cohorte en pacientes con AR Establecida con puntajes de actividad medida por DAS_{28} entre 5.9 y 6. El primero de ellos[13], realizado en 1.257 pacientes, encontró que la presencia de un puntaje HAQ>1 disminuye la










probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad (HR 0.87, IC 95%: 0.77 a 0.97) y que a mayor puntaje, su asociación con mal pronóstico se incrementa (HAQ 1.5 a 2: HR 0.73, IC 95%: 0.65 a 0.82 y HAQ ≥ 2: HR 0.60, IC 95%: 0.53 a 0.68) al ajustarlo por sexo, duración de la enfermedad, DAS, historia previa de uso de FARMEs y AINES, proteína C reactiva y uso de prednisolona. Este hallazgo fue consistente con otro estudio observacional tipo cohorte[12], realizado en 591 pacientes el cual estableció como punto de corte HAQ ≥ 1.63 y encontró un OR de 0.6 (IC 95%: 0.4 a 0.8), confirmando su papel como factor que disminuye la posibilidad de alcanzar remisión en estos pacientes.

- Factor reumatoide positivo: La evaluación del factor reumatoide positivo como factor pronóstico fue evaluada por cuatro estudios observacionales de tipo cohorte. Uno de ellos fue realizado en 400 pacientes con AR establecida con promedio de la actividad de la enfermedad (Índice Articular de Ritchie) de 6 en un grupo etáreo de 18 a 65 años con ajuste del estimador edad de inicio, HLA-DR1, HLA-DR4, mialgia, reactantes de fase aguda, anemia y peso corporal. Otro estudio fue realizado en 591 pacientes con AR establecida con promedio de actividad de la enfermedad, medida por DAS_{28}, de 5.9 con ajuste del estimador por edad, sexo y HAQ. El tercero fue realizado en 608 pacientes con AR temprana con promedio de actividad de la enfermedad, medida por DAS_{28}, de 5.3 con ajuste del estimador de asociación por sexo, duración de la enfermedad, DAS_{28} y HAQ. Finalmente, el último estudio fue realizado en 167 pacientes con Artritis Reumatoide no especificada con actividad de la enfermedad promedio, medida por DAS_{44}, de 1 y el estimador resultante fue ajustado por uso de FARMEs y epítope compartido. Los periodos de medición de la remisión estuvieron entre los 6 meses y los 5 años. Tres estudios reportaron de manera significativa la presencia del factor reumatoide positivo como factor de mal pronóstico. (OR





primer estudio: 0.5, IC 95%: 0.3 a 0.8, OR segundo estudio: 0.6, IC 95%: 0.4 a 0.96, OR tercer estudio:0.470, IC 95%: 0.291 a 0.759). El cuarto estudio no reportó valores del estimador de asociación ni intervalos de confianza y reportó ausencia de asociación.

- Anticuerpos Anticitrulina: Un estudio observacional tipo cohorte evaluó la presencia de anticuerpos anticitrulina como factor pronóstico en 608 pacientes con AR temprana con promedio de actividad de la enfermedad, medidas por DAS_{28} de 5.3, encontrando que éste es un factor de mal pronóstico al disminuir el chance de alcanzar remisión (OR 0.6, IC 95%:0.5 a 0.9) ajustando el estimador por sexo, duración de la enfermedad, DAS_{28} y HAQ durante un periodo de seguimiento de 5 años.
- Proteína C Reactiva ≥20mg/l: Un estudio observacional tipo cohorte, realizado en 1.257 pacientes con AR establecida con actividad de la enfermedad promedio de 6, medida por DAS_{28},y con un periodo de seguimiento de 3 años, determinó que la presencia de valores de Proteína C Reactiva superiores 20mg/litro fue un factor de mal pronóstico para obtener la remisión de la enfermedad (OR 0.8, IC 95%: 0.6 a 0.9) al ajustar esta variable por sexo, edad, comorbilidades, DAS_{28}, HAQ, factor reumatoide, hábito de fumar, duración de la enfermedad, uso concomitante de FARMEs y esteroides, historia previa de falla a FARMEs, uso previo de biológicos y tiempo de remisión.
- Epítope compartido: Un estudio observacional tipo cohorte realizado en 167 participantes con Artritis Reumatoide no especificada, evaluó la asociación de este factor con la presencia de remisión. El valor ajustado del estimador puntual no fue reportado. Se sugiere al lector revisar literatura disponible previamente sintetizada y analizada en el interior de la pregunta tres de este capítulo (Biomarcadores).
















- Índice de Sharp inicial<4: Un estudio observacional tipo cohorte de 134 pacientes con AR temprana con actividad promedio de la enfermedad de 4.1, medida por DAS_{44}, encontró que la presencia de un índice de Sharp inferior a 4 es un factor de buen pronóstico que incrementa la probabilidad de lograr remisión al ajustar la asociación por DAS_{44}, HAQ <1.25 y puntaje de Ritchie (datos no proporcionados por los autores).

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones del riesgo de sesgos e inconsistencia.

3.4.4.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible relacionada a la evaluación de factores pronósticos en pacientes mayores de 16 años con AR, el GDG encontró información que favorece la relación riesgo/beneficio para la determinación de éstos por parte de los clínicos y se identifiquen tempranamente en los pacientes. Estos potenciales factores de riesgo llevarían a este subgrupo de pacientes a un seguimiento más estricto y un tratamiento más intensivo para lograr la remisión o baja actividad de forma más rápida y sostenida, previniendo posibles complicaciones y con el consecuente impacto positivo en calidad de vida, funcionalidad y progresión radiológica.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgo de selección y de detección. La calidad de la evidencia también puede estar limitada por la presencia de confusión e imprecisión al interior de los resultados. Pese a lo anterior los











clínicos y pacientes estuvieron de acuerdo con esta recomendación para poder orientar el pronóstico de la enfermedad y de esta manera seleccionar grupos de pacientes que se beneficien de un seguimiento y tratamiento más intensivo, por lo cual se dejó como débil a favor.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	23	Se sugiere que el clínico identifique los factores pronósticos para determinar la probabilidad de remisión de la enfermedad enlos pacientescon Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de buena práctica	☑	Previo al inicio de FARMEs convencional, biológico o sintético contra dianas específicas,es necesario evaluar: • Hemograma completo • Pruebas de función renal (uroanálisis, creatinina) y • Pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) • En los pacientes con Artritis Reumatoide en el momento del diagnóstico y previo al inicio de la terapia modificadora, es pertinente revisar el estado de vacunación. Se debe evaluar la inclusión de Influenza estacional, esquema contra hepatitis B, hepatitis A, neumococo y herpes zoster. Con respecto a las vacunas contra virus del papiloma humano se debe evaluar el riesgo/ beneficio. En los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben tratamiento con FARMEs se deben descartar la presencia de tuberculosis activa o latente.

3.4.5 GLUCOCORTICOIDES





3.4.5.1 Introducción clínica

La utilización de glucocorticoides en artritis reumatoide ha sido ampliamente reportada en varios estudios; el estudio COBRA por ejemplo, en el cual se utilizó una dosis alta de glucocorticoides, seguido de una reducción gradual en 6 semanas de los mismos hasta llegar a una dosis baja y con suspensión a las 12 semanas, demostró una disminución en la progresión radiológica, la cual se mantuvo a lo largo del tiempo de seguimiento[7]. Considerando la asociación de altas dosis de estos medicamentos con mayor riesgo de infección, alteraciones metabólicas como diabetes mellitus y osteoporosis, se considera el uso de bajas dosis de glucocorticoides en los primeros 2 años de enfermedad como terapia modificadora de enfermedad, con gran beneficio en reducción de erosión articular. [7]

3.4.5.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática de la literatura[19] puntaje AMSTAR 10/11 evaluó la eficacia de la administración de glucocorticoides para prevenir la progresión radiográfica de la enfermedad en pacientes con AR temprana o establecida. La revisión recuperó 15 ensayos clínicos controlados, para un total de 1.414 participantes y se comparó la administración de corticoides solos o como parte de una terapia combinada frente a cualquier otra intervención, es decir: corticoides versus AINES, corticoides + AINEs + FARMEs versus AINEs + FARMEs y corticoides orales a bajas dosis + AINEs + FARMEs versus AINEs + FARMEs.

Como resultados de esta revisión sistemática, se pudo documentar que al término del










primer año de seguimiento los pacientes asignados al grupo de corticoides, experimentaron un menor índice de erosión articular (DME-0.39, IC 95%: -0.27 a -0.52), una menor reducción en el espacio interarticular (DME -0.36 IC 95%: de -0.04 a -0.58) y una menor frecuencia de erosiones articulares (determinado como el cambio en el grupo control – el cambio en el grupo de intervención en la unidades originales de medición, 59.8 %;IC 95%: 45.4% a 74.1%).La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el riesgo de sesgos.

Un consenso de expertos realizó una revisión sistemática de la literatura[20], puntaje AMSTAR 5/11, para identificar la información disponible con respecto a la seguridad de la intervención en población con artritis reumatoide temprana y buscando generar alguna recomendación (Task Force). La revisión incluyó5ensayos clínicos controlados, para un total de 980 participantes con una duración promedio de 1 a 2 años en el seguimiento. Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, evaluó desenlaces en relación a la seguridad de la intervención. Sin embargo, un ensayo clínico incluido en la revisión comparó dos esquemas de tratamiento, encontrando que los participantes que recibieron prednisolona oral a dosis de 10mg/día, tuvieron una mayor probabilidad de lograr remisión clínica (medida con criterios EULAR a las 52 semanas)y menor presencia de efectos adversos y/o secundarios (37.5% vs. 11.4% del grupo control, p=0.012), en comparación con la administración oral de Prednisolona 10mg/día + Metilprednisolona 1g IV.La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos e imprecisión de los resultados.





3.4.5.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible frente al uso de glucocorticoides en pacientes mayores de 16 años con AR, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece el uso de estos medicamentos como terapia coadyuvante en los pacientes que vienen en manejo con terapia FARME, sobre todo al inicio de la enfermedad, evidenciado disminución en la progresión radiológica erosiva, al igual que la evidencia sustenta que las bajas dosis logran este objetivo y tienen menos efectos adversos, con lo cual los clínicos y pacientes estuvieron de acuerdo.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue moderada a favor para Glucocorticoides como terapia coadyuvante en los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben FARMEs y baja a favor para prednisolona en Artritis Reumatoide. Las principales limitaciones que presentaron en la calidad de la evidencia en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	24	Se recomienda la administración de Glucocorticoides como terapia coadyuvante en los pacientescon Artritis Reumatoide que reciben fármacos modificadores de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Débil a Favor	25	Se sugiere la administración de Prednisolona oral a dosis de 2,5 hasta 10 mg día como coadyuvante para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben terapia con fármacos modificadores de la enfermedad. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**







Punto de Buena Práctica	☑	Se recomienda el uso de glucocorticoide por el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva, hasta lograr remisión o baja actividad de la enfermedad.
Punto de Buena Práctica	☑	Una vez lograda la remisión o baja actividad de la enfermedad se debe iniciar el desmonte progresivo de la dosis de glucocorticoide.
Punto de Buena Práctica	☑	Se puede considerar el uso de otros glucocorticoides distintos de prednisolona con dosis equivalente.
Punto de Buena práctica	☑	Pueden utilizarse glucocorticoides intra-articulares y en tejidos blandos para el control de la sinovitis persistente y como medio para aliviar síntomas como el dolor y discapacidad.

3.4.6 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARMEs)

3.4.6.1 Esquemas de tratamiento

3.4.6.1.1 Introducción clínica

Uno de los principales objetivos en los consensos de EULAR y ACR en relación al tratamiento de pacientes con AR, es lograr la remisión de la enfermedad, definida como ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria de la enfermedad[7].En este sentido se ha configurado el concepto de la estrategia *treat-to-target* para se aplicada cuando la enfermedad es diagnosticada y en la cual se propone una terapia oportuna y un seguimiento estrecho (incluyendo entre otros, la evaluación clinimétrica y verificación del perfil de seguridad) en los pacientes comprometidos, hasta lograr el objetivo comentado. Se han publicado diversas evidencias en relación a los diferentes

esquemas terapéuticos, como monoterapia, FARMEs combinados, con y sin glucocorticoides[7].

3.4.6.1.2 Evidencia clínica

3.4.6.1.2.1 Monoterapia versus terapia combinada con medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs) en pacientes con artritis reumatoide temprana con actividad de la enfermedad baja a moderada y con dos o menos factores de mal pronóstico

Una revisión sistemática[21] de la literatura con puntaje AMSTAR 11/11, evaluó la efectividad y la seguridad del inicio de monoterapia con FARMEs comparada con el uso de politerapia con FARMEs no biológicos en pacientes con Artritis Reumatoide temprana (duración de la enfermedad menor a un año) y sin exposición previa a tratamiento alguno (población *naive*). Es de notar que la población incluida estuvo conformada por pacientes con enfermedad activa (puntaje DAS igual o mayor a 3) y contó con una proporción de mujeres que osciló entre el 64 y 93%, con una prevalencia de factor reumatoide positivo entre el 36 y 100%.

Esta revisión sistemática identificó siete ensayos clínicos controlados para un total de 743 participantes con seguimiento de seis a 12 meses. La intervención de interés fue el uso de terapia combinada con FARMEs, en tanto que el grupo control fue la monoterapia con este mismo grupo farmacológico. Las combinaciones evaluadas de FARMEs tuvieron como elemento común Metotrexate y los otros FARMEs usados en

combinación fueron: la Sulfasalazina (cuatro estudios), la Ciclosporina (dos estudios) y la Doxiciclina (un estudio). Los desenlaces de interés fueron la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento medidos a través de los criterios clínicos (ACR, EULAR, ACR50, puntaje de Sharp, puntaje DAS, abandono del tratamiento por ausencia de eficacia) y funcionalidad (HAQ). La seguridad de la intervención fue establecida al comparar la frecuencia de abandono del tratamiento atribuible a eventos adversos.

Con base en esta revisión sistemática se pudo establecer que la terapia combinada con FARMEs en población *naive* no se asoció a un menor abandono de la terapia por ausencia de eficacia con RR 0.63 (IC 95%: 0.34 a 1.17), a una mayor respuesta al tratamiento con RR 1.76 (IC 95%: 0.64 a 4.85), a una mayor frecuencia de remisión (RR criterios ACR 1.27, IC 95%: 0.8 a 2.03; RR criterios EULAR 1.26, IC 95%: 0.84 a 1.88) o a una mayor reducción en la actividad de la enfermedad (puntaje DAS, DM -0.32 IC 95%: -.077 a 0.12). El uso de terapia combinada se asoció con un mayor puntajes en los índices de calidad de vida y un menor puntaje en los índices de progresión radiográfica de la enfermedad (HAQ, DM 0.10 IC 95%: 0.09 a 0.11, Sharp DM -3.15 IC 95%: -5.85 a -0.45). En cuanto a la seguridad, los pacientes asignados a monoterapia experimentaron una menor probabilidad de abandono de la terapia por eventos adversos con RR 1.72 (IC 95%: 1.04 a 2.83).

La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la inconsistencia la precisión de los resultados.

3.4.6.1.2.2 Monoterapia versus terapia combinada con medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide temprana con alta actividad de la enfermedad y con tres o más factores de mal pronóstico

Un ensayo clínico controlado[22] con 508 participantes evaluó la efectividad de cuatro diferentes esquemas terapéuticos: monoterapia secuencial (FARME no biológico), terapia combinada escalonada (FARME no biológico), el inicio de dos FARME combinado con Prednisolona y la terapia combinada con un medicamento biológico (Infliximab), en pacientes con Artritis Reumatoide Temprana con duración de la enfermedad menor a 2 años y sin exposición a tratamiento previo con FARME (excepto por antimaláricos).

Los participantes incluidos se caracterizaron por tener seis o más articulaciones activas, velocidad de sedimentación globular ≥28mm/hr, DAS_{44} con un rango entre 4.3 y 4.5, una alta proporción de mujeres (65% a 71%) y una elevada prevalencia de factor reumatoide positivo (64% a 67%).

Los desenlaces primarios fueron la efectividad del tratamiento evaluada con el uso de un índice de discapacidad (D-HAQ) y la frecuencia de progresión radiográfica de la enfermedad mediante Sharp/Van der Heijde modificado; los desenlaces secundarios reportados fueron el ACR 20 ACR 50, ACR 70 y la presencia de remisión clínica (DAS_{44}<1.6). Para el estudio de la seguridad de la intervención, los autores realizaron la medición de la función hepática, de la función renal, de los electrolitos y de la glucosa. Así mismo reportaron la frecuencia de eventos adversos serios, definidos como





cualquier situación que pusiera en riesgo la vida del paciente, desencadenara discapacidad permanente, el desarrollo de neoplasias malignas, generara estancia hospitalaria prolongada o anomalías congénitas o defectos del nacimiento.

No se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos terapia combinada escalonada e inicio de terapia combinada con Infliximab, en términos de discapacidad (D-HAQ a los 12 meses, terapia combinada escalona 0.7 DE ± 0.6 versus terapia combinada inicial con biológico 0.5 DE± 0.5) o en el índice de Sharp/van der Heijde (escala 0-488 ± desviación estándar): terapia escalonada combinada:2.5 (0.0–6.0)/4.3 ± 6.5, inicio terapia combinada: 0.5 (0.0 - 2.3)/1.3 ± 4.0) o en los desenlaces secundarios remisión de la enfermedad (p=0.690), puntajes ACR (p no reportada) o en la frecuencia de eventos adversos serios (terapia combinada escalonada 47% versus 39% inicio de terapia combinada con biológico(RR estimado con datos reportados: 1.20, IC 95%: estimado con datos reportados: 0.87 a 1.66). La calidad de la evidencia fue alta.

3.4.6.1.2.3 Monoterapia secuencial versus terapia combinada escalonada con medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide temprana con actividad de la enfermedad moderada y con dos o más factores de mal pronóstico

Adicionalmente, un ensayo clínico controlado[23] con 110 participantes evaluó la efectividad y la seguridad de la terapia combinada con Metotrexate más Etanercept versus monoterapia con Metotrexate (Metotrexate + Placebo) para el tratamiento de los pacientes con Artritis inflamatoria recientemente diagnosticada con un rango de








duración de la enfermedad entre 1 a 21 meses, sin exposición a tratamiento previo con FARME.

Los participantes incluidos se caracterizaron por tener al menos una articulación comprometida con edema y dolor, DAS_{28} con un rango entre 4.1 y 4.17, una alta proporción de mujeres (76.36%), una moderada prevalencia de factor reumatoide positivo(55.9%), una alta prevalencia de anticuerpos anticitrulina (76.42%) y una moderada prevalencia de epitope compartido (una copia: 53%, dos copias: 28.6%).

El desenlace primario fue la ausencia de dolor y edema articular posterior a la terapia. Como desenlaces secundarios, los autores evaluaron calidad de vida con HAQ y SF-36, la actividad de la enfermedad con DAS_{28}, la remisión de la enfermedad (criterios ACR 2011), la remisión libre de medicación, la frecuencia de progresión radiográfica de la enfermedad (puntaje Sharp/Van der Heijde modificado), la percepción de fatiga o de dolor del paciente mediante escala visual análoga. Para el estudio de la seguridad de la intervención, los autores indgaron sobre la presencia de algún evento adverso a lo largo del seguimiento.

A las 78 semanas de seguimiento, no se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la frecuencia de pacientes con ausencia de dolor o inflamación articular (OR ajustado 0.94, IC 95%: 0.37 a 2.41), la remisión de la enfermedad (OR ajustado 1.08 IC 95%: 0.45 a 2.59), la modificación del puntaje DAS_{28}(DM ajustado 0.05 IC 95%: −0.34 a 0.44), calidad de vida (DM ajustado 0.04 IC 95%: −0.17 to 0.26), ni en la progresión radiográfica (diferencia de medianas ajustado 0.15 IC 95%: −0.48 a 0.77). Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas en la tasa de incidencia de eventos adversos serios (terapia combinada: 16.4 por 100





personas año versus 3.7 por 100 personas año en el grupo de monoterapia, HR estimado de 4 IC 95%: 1.29 a 16.44).

La calidad de la evidencia fue baja por imprecisión y aplicabilidad.

3.4.6.1.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible en relación al inicio de tratamiento en los pacientes mayores de 16 años con AR, el GDG encontró información que permite determinar 3 grandes subgrupos de acuerdo a la presencia o no factores de mal pronóstico y de la severidad de la enfermedad, evidenciando que al ajustar el tratamiento en estos subgrupos, se logran mayores tasas de remisión o baja actividad de enfermedad y reducción de la progresión radiológica.

A su vez, el grupo de evaluación económica aportó los resultados de su investigación en este tópico debido a la no diferencia en los resultados clínicos para los escenarios de moderada actividad con 2 o más factores de mal pronóstico y de alta actividad y 3 o más factores de mal pronóstico; siendo pertinente la incorporación de tal evaluación para tomar sus resultados como uno de los sustratos para generar la mejor recomendación. Para el primer caso, el manejo de la AR con terapia biológica en pacientes con actividad moderada de la enfermedad tiene un costo promedio por paciente de $31.771.770 anual y se obtiene un aumento en la probabilidad de remisión de 0,063. Obtener un caso adicional de remisión al año con la terapia combinada con biológico comparado con el manejo con monoterapia cuesta $495.999.698. En el segundo escenario (actividad severa) obtener un caso adicional de remisión en un año con la terapia combinada










(metotrexate + biológico) comparada con la terapia triple tiene un costo de $ 1.014.190.133 (ICER).

La calidad de la evidencia fue moderada y alta frente al uso de terapia combinada y escalonada de los FARMEs, sin mayores limitaciones en los estudios, con lo que los clínicos y pacientes estuvieron de acuerdo en la forma de inicio de tratamiento FARME de acuerdo a la severidad por actividad y presencia de factores de mal pronóstico, enfocando en estos subgrupos, por lo cual se calificó como fuerte a favor.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	26	Se recomienda el inicio de monoterapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintético convencional en pacientes *"naive"* con Artritis Reumatoide temprana con actividad de la enfermedad baja a moderada y que presenten dos o menos factores de mal pronóstico. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	27	Se recomienda el inicio de la terapia combinada de dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales acompañados de esteroides en pacientes con Artritis Reumatoide temprana con actividad alta de la enfermedad y que presenten tres o más factores de mal pronóstico. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Fuerte a Favor	28	Se recomienda el inicio de la terapia combinada y escalonada de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionalesen pacientes con Artritis Reumatoide temprana, con actividad moderada de la enfermedad y con presencia de dos o más factores de mal pronóstico. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**

3.4.6.2 Medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs) sintéticos a dianas no especificas (convencionales)

3.4.6.2.1 Introducción clínica

En la actualidad existen diferentes terapias para el manejo de la AR, estos medicamentos tiene la capacidad de reducir o revertir los signos y síntomas de la enfermedad e impactar en calidad de vida, discapacidad generada por la enfermedad y prevenir o retrasar el daño articular[7]. Estos medicamentos se clasifican en 2 grandes grupos, los FARME de compuestos químicos sintéticos (sFARMEs) y agentes biológicos (bFARMEs), dado los avances en tecnología, el grupo de sFARMEs, se ha dividido en 2 subgrupos los convencionales (csFARMEs) en el que pertenecen el Metotrexate, leflunomide, sulfasalazina, azatioprina, aurofina, ciclofosfamida, ciclosporina, sales de oro, D-penicilamina y en otro subgrupo se encuentran moléculas nuevas dirigidas a, entre otras, inhibir la vía de señalización janus kinasa (JAKs), por lo que se agrupa dentro del subgrupo de terapia especifica (tsFARME del inglés targered). Dentro del grupo de bFARME, se encuentran los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti TNFα); infliximab, certolizumab pegol, adalidumab, etanercept, golimumab), los inhibidores del coestimulador de linfocitos T: el abatacept; anti CD20; rituximab; los bloqueantes del receptor IL-6: tocilizumab y el inhibidor de la IL-1:anakinra. [24]

Este aparte esta dirigido a los FARMEs a dianas no especificas o FARMEs convencionales.







3.4.6.2.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática[25] de la literatura puntaje AMSTAR 6/11 comparó los beneficios y los riesgos de las diferentes terapia con FARMEs en pacientes con artritis reumatoide independientemente de su estadio, severidad, antecedentes de terapias previas y presencia de comorbilidades. Se recuperaron 101 estudios con 78.736 participantes incluidos. La revisión sistemática no especificó las características de la población incluida.

3.4.6.2.2.1 Metotrexate versus Leflunomida

Se identificó una revisión sistemática con meta-análisis de dos estudios (número de pacientes no especificado) que compararon la efectividad del Metotrexate en Monoterapia versus Leflunomida en Monoterapia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en cuanto a la frecuencia de ACR 20 a los dos años de seguimiento OR 1.28 (IC 95%: 0.98 a 1.67), con una mejor calidad de vida a favor del brazo de Leflunomida (SF-36 OR(sic)-3.00 IC 95%: -5.41 a -0.59). No se encontraron diferencias en términos de la frecuencia de progresión radiográfica de la enfermedad entre los grupos (datos no reportados). Finalmente, la frecuencia de eventos adversos fue del 8.2% para Leflunomida y de 5.9% para el grupo de Metotrexate, sin que estas diferencias fueran significativas (RR: 1.19, IC 95%: 0.89 a 1.6).

3.4.6.2.2.2 Metotrexate versus Sulfasalazina










Tres ensayos clínicos con un total de 479 pacientes evaluaron la efectividad del Metotrexate vs. Sulfasalazina. Los autores reportan que las frecuencias de respuestas ACR20, progresión radiográfica y actividad de la enfermedad fueron semejantes en ambos brazos, sin que se reporten los estimadores de frecuencia, de asociación o los valores de significancia estadística.

Para la evaluación de la seguridad, la revisión sistemática recuperó 71 ensayos clínicos y 88 estudios observacionales, con base en los cuales se pudo concluir que los participantes que recibieron Metotrexate tuvieron una mayor frecuencia de no abandono de la terapia posterior a 5 años de seguimiento, en comparación con aquellos pacientes asignados a recibir Sulfasalazina (36% vs 22%, RR estimado con valores reportados: 1.64 IC 95%: estimado con valores reportados: 1.04 a 2.57).

3.4.6.2.2.3 Leflunomida versus Sulfasalazina

La revisión encontró un ensayo clínico controlado con 358 participantes que evaluó la efectividad del Leflunomida frente a la Sulfasalazina para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Posterior a dos años de seguimiento, los pacientes asignados a Leflunomida presentaron una mayor proporción de mejoría clínica ACR 20 (Leflunomida 82% versus Sulfasalazina 60%, p=0.008), ACR 50 (Leflunomida 52% versus Sulfasalazina 25%, p=0.040), calidad de vida HAQ (Leflunomida media -0.50 versus Sulfasalazina media -0.29 p=0.030), sin diferencia en la progresión de los cambios radiográficos (puntaje de Larsen modificado de 0.010 en ambos grupos).

Con respecto a la seguridad de la terapia, la revisión sistemática identificó un meta-análisis (sin especificar el número de estudios ni de participantes) en donde se falló en demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la frecuencia de eventos adversos secundarios a la terapia (Leflunomida 10% versus Sulfasalazina15%; RR 0.77, IC 95%: 0.45 a 1.33) que derivaran en el abandono del tratamiento.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, aplicabilidad e imprecisión.

3.4.6.2.2.4 Metotrexate

Una revisión sistemática[26] de la literatura puntaje AMSTAR 5/11 evaluó la dosis óptima y la vía de administración del Metotrexate, para el manejo de los pacientes con artritis reumatoide independientemente de su estadio, severidad y presencia de comorbilidades. La revisión sistemática recuperó 38 estudios, de los cuales ocho compararon directamente las dosis o la vía o la frecuencia de administración para este medicamento.

3.4.6.2.2.4.1 Dosis

Se recuperaron tres ensayos clínicos evaluaron diferentes esquemas terapéuticos. Dada la heterogeneidad sustancial, no fue posible sintetizar la información.

El primer ensayo[27] comparó la administración de dosis ajustadas acorde a los metros cuadrados (m^2) de superficie corporal (5 mg/m^2 semana = 5 – 10mg/semana, 10 mg/m^2 semana = 12.5 – 20 mg/semana y 20 mg/m^2 semana = 25 – 30 mg/semana) frente al placebo, en pacientes con artritis reumatoide. La efectividad de la intervención se expresó en términos de tamaños del efecto para los desenlaces: número de articulaciones inflamadas o con dolor, evaluación global de la actividad de la enfermedad, calidad de vida (HAQ) y velocidad de sedimentación globular.

Cuando se comparó la dosis semanal de 10 mg/m^2 (equivalente a 12.5 – 20 mg/semana) frente al placebo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al número de articulaciones con dolor (unidades de tamaño del efecto 1.08, IC 95%: de 0.35 a 1.81), la evaluación global de la actividad de la enfermedad (unidades de tamaño del efecto 1.58, IC 95%: 0.80 a 2.37) o en la frecuencia de abandonos por eventos adversos derivados de la terapia OR 0.9 (IC 95%: 0.1 a 16.4), aunque la frecuencia de efectos adversos fue mayor en el grupo que recibió dosis ajustada con OR 5.4 (IC 95%: 1.2 a 24.5). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la aplicabilidad y el riego de sesgos.

El segundo estudio[28] comparó dos dosis iniciales para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (15mg vs. 25mg semanales), con un posible incremento o reducción en caso de insuficiente eficacia ó toxicidad. El estudio encontró que el 27% de los pacientes que iniciaron con 15mg semanales requirieron un incremento de la dosis debido a ineficacia del tratamiento en comparación de los que iniciaron con 25mg semanales (OR 10, IC 95%: 2.9 a 33.3). Sin embargo, se encontró una tendencia a mayor toxicidad gastrointestinal en el grupo de dosis altas, con una reducción de la dosis

debido a toxicidad del 9% en ambos grupos (no reporte de significancia estadística). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la aplicabilidad y el riego de sesgos.

Otro ensayo clínico controlado[29] evaluó dos aproximaciones de incremento de la dosis del Metotrexate (dosis inicial de 7.5mg/semana en ambos grupos) mediante una estrategia intensiva (con aumento de 5mg por mes hasta la dosis máxima de 30mg por semana) versus una estrategia rutinaria (aumento de 5mg cada 3 meses) logrando documentar que los participantes asignados a recibir estrategia intensiva lograron una mayor frecuencia de remisión de la enfermedad (estrategia intensiva 50.3% estrategia rutinaria 37.2%; p=0.029) y de menor eventos adversos (OR 2.3, IC 95%: 1.02 a 5.3), sin que esto se viera reflejado en una mayor o menor frecuencia de pérdidas abandono del tratamiento por eventos adversos (OR 1.8, IC 95%: 0.8 a 4.0). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el riesgo de sesgos.

3.4.6.2.2.4.2 Vía de administración

La revisión sistemática recuperó dos ensayos clínicos controlados que evaluaron este aspecto terapéutico. El primero[30] comparó dos esquemas de administración de Metotrexate por vía intramuscular (dosis de 15 mg por semana versus dosis escalonada iniciando a 15mg por semana hasta llegar a 45mg semanal) en pacientes que presentaron fallo terapéutico previo al Metotrexate por vía oral. Este estudio no documentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de la frecuencia de ACR 20 (4% para ambos grupos) o en cuanto a las pérdidas por abandono de la terapia con OR 1.0 (IC 95%: 0.1 a 16.9).





El otro ensayo clínico[31] comparó la administración de Metotrexate a dosis de 15mg semanal vía subcutánea frente a Metotrexate a la misma dosis pero por vía oral con cambio a esquema subcutáneo en caso de fallo terapéutico (medida con ACR 20) posterior a 16 semanas en pacientes sin exposición previa a esta medicación. Este estudio falló en demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la frecuencia de la actividad de la enfermedad (ACR 70, OR 1.4, IC 95%: 0.9 a 2.1) o en la frecuencia de eventos adversos derivados de la terapia (OR 1.2, IC 95%: 0.8 a 1.9). Considerando este hallazgo y los resultados referidos por los autores en otros estudios observacionales (no reportados en la revisión), los autores concluyen que el uso del Metotrexate por vía subcutáneo debería reservarse para los casos en los que exista fallo terapéutico o intolerancia a la terapia oral. La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones el riego de sesgos y la precisión.

3.4.6.2.2.4.3 Frecuencia de Administración

Los autores de la revisión recuperaron un ensayo clínico controlado en el que se compararon[32] la administración semanal (10mg por semana) frente a dos dosis por semana (cada dosis de 5 mg), sin encontrar diferencias en cuanto al tamaño del efecto de la intervención para los desenlaces: número de articulaciones con edema o con dolor, HAQ o en la velocidad de sedimentación globular (rango estimador del efecto terapia una vez por semana de 0.88 a 1.95 versus dos veces por semana de 1.03 a 1.99).Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la frecuencia de eventos adversos serios derivados de la terapia (Toxicidad hepática, OR 0.9, IC 95%: 0.3 a 3.6). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el riesgo de sesgos.







3.4.6.2.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto al uso de FARME en pacientes con AR mayores de 16 años, el GDG encontró información que evidencia el uso de Metotrexate como piedra angular en el tratamiento de AR, con gran beneficio en el control de enfermedad y desenlaces en calidad de vida y progresión radiológica, pese a la baja evidencia en que sea el medicamento de primera línea ya las principales limitaciones, que se presentaron en la calidad de la evidencia en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad. Por tanto se sugirió como fuerte a favor, con su uso sustentado en la mejor evidencia a que sea semanal y su incremento hasta dosis máxima efectiva, para lo cual los expertos estuvieron de acuerdo.

Finalmente, los pacientes manifestaron su preferencia por tomar el menor número de medicamentos a la menor dosis posible, con el ánimo de reducir la probabilidad de eventos adversos derivados de la terapia, sin que esto afectase la efectividad del tratamiento; adicionalmente manifestaron la necesidad de tener claridad en cuanto a las interacciones con alimentos. Frente a esto, el GDG consideró los diferentes esquemas terapéuticos de los FARMEs sintéticos y en consenso con los expertos clínicos se evaluaron, discutieron y categorizaron las diferentes opciones terapéuticas. Se definieron puntos de buena práctica en las situaciones en las que no sería razonable evaluar alguna alternativa distinta a dicha práctica.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	29	Se recomienda el inicio de Metotrexate como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de

		primera línea para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	30	Se recomienda la administración semanal de la terapia con Metotrexate en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	La dosis oral semanal de Metotrexate se puede administrar en 2 dosis con intervalo de 12 - 24 horas.
Débil en Contra	31	No se sugiere calcular la dosis semanal de Metotrexate por metro cuadrado de superficie corporal. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Débil a Favor	32	Se sugiere 15 mg semanal como dosis inicial de Metotrexate oral para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	33	Se recomienda incrementar la dosis de Metotrexate a razón de 5 mg al mes hasta lograr alcanzar el objetivo terapéutico, o hasta la dosis máxima de 30 mg/semanapara el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	En pacientes con Artritis Reumatoide que reciben Metotrexate, se debe realizar hemograma y transaminasas cada mes del inicio del tratamiento por tres meses y posteriormente, cada tres meses durante el tiempo que reciben la medicación. Si se documenta un incremento de dos veces o más con respecto a los valores de referencia para las transaminasas o se evidencia agranulocitosis, anemia o trombocitopenia en el hemograma o se presentan efectos gastrointestinales que no mejoran con el cambio de la vía de administración o con dosis óptimas de ácido fólico, el Metotrexate debe ser suspendido.

Débil a Favor	34	Se sugiere considerar el uso de Metotrexate por vía subcutánea o intramuscular en los pacientes con Artritis Reumatoide que hayan presentado falla terapéutica a la terapia oral. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	35	No se sugiere la disminución de la dosis de Metotrexate en caso de cambio de vía oral a parenteral por falla terapéutica. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**

3.4.6.3 Suplencia de Ácido Fólico – Ácido Folínico para mejorar el perfil de seguridad del Metotrexate

3.4.6.3.1 Introducción clínica

Dado que el Metotrexate es la piedra angular para el inicio del tratamiento en AR y al ser un análogo del ácido fólico, es conocido que hasta el 30% de los pacientes presentan suspensión del tratamiento secundario a los efectos adversos que puede ocasionar, tales como úlceras orales, intolerancia gastrointestinal, toxicidad hematológica y anormalidades de los test de función hepática[32].A su vez es reconocido que la suplementación con ácido fólico o folínico reduce los efectos adversos en pacientes con dosis bajas de Metotrexate[33].

3.4.6.3.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática de la literatura[33] puntaje AMSTAR 10/11 evaluó la seguridad y la efectividad de la administración concomitante de ácido fólico o folínico a bajas dosis

(menor o igual a 7mg/semana) en 650 participantes mayores de 18 años con diagnóstico de Artritis Reumatoide acorde a los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987, que se encontraban recibiendo Metotrexate a dosis menores o igual a 25mg/semana. El desenlace principal de la revisión fue la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales, de toxicidad hepática, de alteraciones hematológicas o de abandono del tratamiento con Metotrexate. Los desenlaces secundarios fueron el número de articulaciones activas, el conteo de articulaciones con dolor, la discapacidad, la fuerza de la pinza, la evaluación global del paciente y la valoración global del médico.

Se recuperaron 6 ensayos clínicos controlados para un total de 650 participantes en donde se evaluó la intervención de interés, con un seguimiento de 8 a 52 semanas. A partir de este estudio se pudo establecer que la suplementación con ácido fólico o folínico se asoció a una menor frecuencia de toxicidad hepática con RR 0.23 (IC 95%: de 0.15 a 0.34) o de abandono de la terapia con RR 0.39 (IC 95%: de 0.28 a 0.53) en los pacientes tratados con Metotrexate. La suplementación con folatos, no se asoció a una menor frecuencia de neutropenia en los participantes tratados (RR 1.55, IC 95%: 0.40 a 5.91) al igual que tampoco se tradujo en un menor o mayor número de articulaciones activas (DME 0.05 IC 95%: -0.28 a 0.38). Cuando se realizó un análisis de subgrupos comparado la administración de ácido fólico frente a folínico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en términos de toxicidad hepática con RR 0.88 (IC 95%: 0.28 a 2.83) o en la frecuencia de abandono del tratamiento RR 1.43 (IC 95%: 0.80 a 2.56).La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la precisión de los resultados.

3.4.6.3.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto al uso de suplementación con ácido fólico o folínico en pacientes con AR mayores de 16 años que reciben Metotrexate, el GDG encontró información que evidencia que el uso de éstos medicamentos mejoran la tolerancia al Metotrexate, con lo cual hay mayor adherencia al tratamiento y menos reacciones adversas, información que fue valorada por los pacientes y estuvieron de acuerdo, por lo cual basado en la adecuada evidencia al respecto, se dejó como una intervención fuerte a favor.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	36	Se recomienda el uso del Ácido Fólico o Ácido Folínico en los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben Metotrexate para disminuir la toxicidad y mejorar la adherencia. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Practica	☑	La dosis de ácido fólico o folínico se individualizará para cada paciente y debe ser entre 5 a 35 mg por semana.
Punto de Buena Practica	☑	El día en que se administre el Metotrexate, se debe evitar la administración Ácido Fólico o Folínico.

3.4.6.4 Otros FARMEs de diana no especifica diferentes a Metotrexate

3.4.6.4.1 Introducción clínica

Con la utilización de las sales de oro inyectables, desde la década de 1930, se inicia un cambio en el paradigma del tratamiento de la AR y no solo se manejaría el dolor, sino

que comienza a introducirse fármacos que controlan la inflamación y modifican el curso de la enfermedad; es así como se introduce al tratamiento dela enfermedad, moléculas como la Hidroxicloroquina, Sulfasalazina, D-penicilamina, Azatioprina, Metotrexate y más recientemente la Leflunomida. Con estos medicamentos se inicia la era del tratamiento FARME no biológico y más adelante, para la década de los 90, con los nuevos conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad y los nuevos adelantos en biofarmacología, se adicionan al tratamiento las moléculas biológicas[34].

3.4.6.4.2 Evidencia clínica

3.4.6.4.2.1 Leflunomida

Una revisión sistemática de la literatura[35]con puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de Leflunomida, en pacientes con artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de la ACR 1987. En esta revisión se recuperaron 33 estudios (30 ensayos clínicos aleatorizados y 3 ensayos clínicos no aleatorios), que compararon la administración de Leflunomida en monoterapia o como parte de terapia combinada con otro FARME (Metotrexate, Sulfasalazina, Ciclosporina A) frente a la administración de monoterapia con FARMEs (Metotrexate, Sulfasalazina, Ciclosporina A) por al menos doce semanas.

Cuando se comparó la monoterapia de Leflunomida frente a la monoterapia con Metotrexate (dos ensayos clínicos aleatorizados - 861 participantes), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la actividad de la enfermedad(ACR50, RR 0.82, IC 95%: 0.6 a 1.1), la calidad de vida (HAQ, DM -0.02, IC





95%: -0.09 a 0.05), la progresión radiográfica de la enfermedad (puntaje de Sharp, DM 0.04, IC 95%: -0.94 a 1.74), la frecuencia de remisión (DAS_{28} <3.2, RR 1.24, IC 95%: 0.64 a 2.42) o la frecuencia de abandonos de la terapia por eventos adversos (RR 1.38, IC 95%: 0.77 a 2.47). La calidad de la evidencia fue alta.

3.4.6.4.2.1.1 Dosis y frecuencia de administración

3.4.6.4.2.1.1.1 Leflunomida 20 mg versus 10 mg

Un ensayo clínico controlado aleatorizada[35], comparó la administración de dos diferentes dosis de Leflunomida en 402 participantes con artritis reumatoide. Este estudio no documentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la frecuencia de respuesta al tratamiento (ACR50, RR 0.79, IC 95%: 0.55 a 1.14), calidad de vida (HAQ, DM 0.12, IC 95%: -0.03 a 0.27) o abandonos del tratamiento por eventos adversos (RR 1.28, IC 95%: 0.78 a 2.1). La calidad de la evidencia fue alta.

3.4.6.4.2.1.1.2 Leflunomida dosis semanal de 200 mg vs 100 mg

Un ensayo clínico controlado[35] comparó la administración de dos diferentes dosis semanales de Leflunomida en 47 pacientes con artritis reumatoide establecida. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en cuanto al número de articulaciones con edema (DM -1.6, IC 95%: -6.09 a 2.89) o en la proporción de abandono de la terapia por evento adverso (RR 0.48, IC 95%: 0.05 a 4.93).La calidad de la evidencia fue baja por imprecisión y limitaciones en la aplicabilidad.







3.4.6.4.2.1.1.3 Leflunomida semanal versus diaria

Un ensayo clínico controlado aleatorizado[35], comparó dos esquemas de administración de Leflunomida en 16 pacientes con artritis reumatoide refractaria al tratamiento con cuatro o más FARMEs. Al comparar la administración semanal versus diaria de Leflunomida, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la respuesta al tratamiento (ACR 50, RR 1.14, IC 95%: 0.77 a 1.69) o en la proporción de abandonos por eventos adversos (RR 5.0, IC 95%: 0.28 a 90.18).La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos e imprecisión.

3.4.6.4.2.2 Sulfasalazina

Una revisión sistemática de la literatura[36] con puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la efectividad y seguridad de la Sulfasalazina para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide establecida. Esta revisión incluyó seis ensayos clínicos controlados comparados con placebo para un total de 468 participantes. La intervención evaluada fue la administración de Sulfasalazina oral con dosis mínimas de 1.5 gr/día hasta 3 gr/día con seguimiento a 6 meses.

Cuando se comparó con el placebo, los pacientes asignados al brazo de Sulfasalazina presentaron un menor grado de dolor (DM -8.71, IC 95%: -14.8 a -2.62), una menor velocidad de sedimentación globular (DM -17.58 mm/hr, IC 95%: -21.23 a -13.23) y un menor número de articulaciones con dolor (DM -2.45, IC 95%: -4.15 a -0.74) o con edema (DM -2.38, IC 95%: -3.73 a -1.03). No se encontraron diferencias





estadísticamente significativas entre los grupos, en términos de la valoración global por parte del médico (DM -0.16, IC 95%: -0.37 a 0.06) o por parte del paciente (DM -0.23, IC 95%: -0.46 a 0.0) al igual que tampoco en la progresión radiográfica de la enfermedad (OMERACT, DM -3.6, IC 95%: -11.13 a 3.93) o en el desarrollo de erosiones articulares (RR 0.59, IC 95%: 0.11 a 3.21).

En los concerniente a la seguridad del tratamiento, los participantes que recibieron Sulfasalazina, reportaron una mayor frecuencia de abandono del tratamiento por reacciones adversas (RR 3.01, IC 95%: 1.82 a 4.99) siendo las reportadas con mayor frecuencia aquellas de origen gastrointestinal (RR 2.44, IC 95%: 1.12 a 5.32) y mucocutánea (RR 3.43, IC 95%: 1.3 a 9.09)[36]. La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la aplicabilidad.

3.4.6.4.2.3 Azatioprina

Una revisión sistemática de la literatura[37] con puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de la Azatioprina comparada con placebo en adultos con artritis reumatoide establecida (mayor a dos años de evolución). La revisión recuperó tres ensayos clínicos aleatorizados con 81 participantes en total con seguimiento a 6 meses.

La intervención de interés fue el uso de Azatioprina vía oral a dosis de 2mg/kg/día y la comparación consistió en la administración de placebo. De esta forma se pudo establecer que los pacientes asignados a recibir Azatioprina presentaron un menor grado de dolor (Escala Visual Análoga, DM -25.09, IC 95%: -42.11 a -8.07), una menor







sensibilidad articular (Articular Index, DM -3.08, IC 95%: -5.24 a -0.93)y un menor número de articulaciones con edema (DM -18.0, IC 95%: -24.76 a -11.24). Cuando se comparó con el placebo, el uso de Azatioprina no incrementó los puntajes obtenidos en la evaluación global de eficacia y la función (Steinbrocker, DM 0.24, IC 95%: -0.79 a 0.31) ni en una menor velocidad de sedimentación globular (DM-12.9mm/hr, IC 95%: -33.9 a 8.05). En lo que respecta a la seguridad, los participantes asignados a Azatioprina reportaron una mayor frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (RR 4.56, IC 95%: 1.16 a 17.85), siendo los reportados con mayor frecuencia aquellos de origen gastrointestinal (RR 7.81, IC 95%: 1.24 a 49.19). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y aplicabilidad.

3.4.6.4.2.4 Antimaláricos

Una revisión sistemática de la literatura[38] con puntaje AMSTAR 9/11, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de Antimaláricos comparados con placebo para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide que no habían recibido tratamiento previo con FARMEs. La revisión sistemática recuperó cuatro ensayos clínicos controlados para un total de 571 participantes siendo el antimalárico administrado en todos los estudios la Hidroxicloroquina a dosis de 400mg/día y con un periodo de seguimiento no menor a 6 meses.

Comparada con el placebo, el uso de la Hidroxicloroquina se asoció con menores niveles de dolor (Escala Visual Análoga, DM -0.45, IC 95%: -0.72 a -0.18), con un menor número de articulaciones con dolor (DM -2.57, IC 95%: -3.78 a -1.36), con menos articulaciones comprometidas con edema (DME -3.71, IC 95%: -4.86 a -2.57) y con mejores índices de

evaluación global por parte del médico (DME -0.39, IC 95%: -0.57 a -0.21) y del paciente (DME -0.34, IC 95%: -0.53 a -0.15). No se detectaron diferencias entre los grupos en términos de la calidad de vida (HAQ, DM -0.06, IC 95%: -0.29 a 0.17), la progresión radiográfica de la enfermedad (estimador no reportado 0.4 IC 95%: -1.21 a 2.01) o en la frecuencia de abandono por reacciones adversas (RR 0.83 IC 95%: 0.4 a 1.75).La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la aplicabilidad.

3.4.6.4.2.5 Auranofina

Una revisión sistemática[39] de la literatura con puntaje AMSTAR 10/11 evaluó la efectividad y la seguridad del Auranofina comparado con placebo para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con artritis reumatoide sin exposición concomitante a otro medicamento FARME. Esta revisión sistemática recuperó 9 ensayos clínicos controlados para un total de 1.049 participantes con seguimiento de 5 a 24 meses. La intervención fue el uso de Auranofina a dosis de 6mg/día vía oral y los desenlaces de interés fueron la mejoría en el desempeño diario o de la función física, el abandono del tratamiento y la frecuencia de efectos adversos derivados dela terapia.

Cuando se comparó con el placebo, el uso del Auranofina se asoció con una menor frecuencia de abandono del tratamiento por una menor falla terapéutica (OR 0.62, IC 95%: 0.46 a 0.83), sin que esto se viera reflejado en una mayor o menor frecuencia de efectos adversos derivados de la terapia con OR 1.52 (IC 95%: 0.94 a 2.46) o en mejores índices de desempeño diario(Evaluación Global realizada por el Médico, DM-0.36, IC 95%: de -0.21 a 0.0).La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el riesgo de sesgos y en la precisión de los resultados.

3.4.6.4.2.6 Ciclofosfamida

Una revisión sistemática[40] de la literatura con puntaje AMSTAR 9/11 evaluó la efectividad y la seguridad de la Ciclofosfamida comparada con placebo para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide establecida (duración promedio de la enfermedad de 6 años) con exposición previa a terapia farmacológica con FARMEs. Esta revisión sistemática identificó 2 ensayos clínicos controlados para un total de 70 participantes con seguimiento promedio a 9 meses. La intervención fue el uso de Ciclofosfamida a dosis mínima de 75mg día o de 1mg por kilogramo al día, administrada por vía oral y los desenlaces de interés fueron la frecuencia de progresión radiográfica de la enfermedad, el abandono de la terapia por fallo terapéutico, la actividad de la enfermedad y la proporción de efectos adversos derivados de la terapia.

Con base en este estudio se puedo establecer que los pacientes asignados a Ciclofosfamida, experimentaron una menor posibilidad de progresión radiográfica de la enfermedad con OR 0.17 (IC 95%: de 0.05 a 0.57) cuando se compararon con el grupo control. Sin embargo, los participantes que recibieron Ciclofosfamida no experimentaron una mayor o menor frecuencia de abandono de la terapia por fallo terapéutico con OR 0.17 (0.02 a 1.72) o una menor actividad de la enfermedad (Recuento articular, DM -6.88, IC 95%: de -1.71 a 12.04) cuando se compararon con el placebo. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de la frecuencia de efectos adversos derivados de la terapia con OR 2.86 (IC 95%: 0.71 - 11.5).La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y en la precisión de los resultados.

3.4.6.4.2.7 Ciclosporina

Una revisión sistemática[41] de la literatura con puntaje AMSTAR 8/11, evaluó la efectividad y la seguridad de la Ciclosporina, comparada con placebo para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide establecida, diagnosticada por los criterios ACR 1986. Esta revisión sistemática identificó 3 ensayos clínicos controlados para un total de 312 participantes con un rango de seguimiento de 16 a 48 semanas. La intervención fue el uso de Ciclosporina a dosis de 2.5 a 5 mg por kilogramo al día, administrada por vía oral y los desenlaces de interés fueron la mejoría del desempeño en la función diaria, la progresión radiográfica de la enfermedad y la frecuencia de efectos adversos.

Cuando se comparó con el placebo, el uso de la Ciclosporina no se asoció a un mejor desempeño en la función diaria (Evaluación Global realizada por el Médico, DME 0.34, IC 95%: de 0.69 a -0.02), con un menor índice de progresión radiográfica de la enfermedad(DME -0.97, IC 95%: de -1.87 a 0.0) ni con una mayor o menor frecuencia de eventos adversos derivados dela terapia con OR 7.39 (IC 95%: 0.15 - 372.38).La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la exactitud y en la precisión de los resultados.

3.4.6.4.2.8 Oro inyectable

Una revisión sistemática[42] de la literatura con puntaje AMSTAR 8/11 evaluó la efectividad y la seguridad del oro inyectable comparado con placebo para el

tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide establecida (con más de un año de evolución). Esta revisión sistemática identificó 4 ensayos clínicos controlados para un total de 415 participantes con un rango de seguimiento de 20 a 22 semanas. La intervención fue el uso de oro inyectable a dosis de 10, 15 y 25 mg IM semanal por las primeras tres semanas, para luego continuar a dosis de 50 mg por semana por 17 semanas; con desmonte progresivo semanal hasta el retiro de la terapia. Los desenlaces de interés fueron la mejoría en la calidad de vida, la actividad de la enfermedad, la frecuencia de abandonos del tratamiento por fallo terapéutico y el número de efectos adversos.

Cuando se comparó con el placebo, el uso del oro inyectable no se asoció con una mejor calidad de vida (Evaluación Global realizada por el paciente DM -0.48, IC 95%: de -0.19 a 0.77) o con una menor actividad de la enfermedad (Número de articulaciones con dolor, DM -4.58, IC 95%: de -2.65 a 6.5). Asimismo, los participantes asignados a recibir oro inyectable experimentaron una mayor frecuencia de abandono de la terapia (OR 0.28, IC 95%: 0.1 a 0.75), acosta de un mayor número de efectos adversos (toxicidad por el medicamento) con OR 3.9 (IC 95%: de 2.12 a 7.17).La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión y aplicación de los resultados.

3.4.6.4.2.9 D-Penicilamina

Una revisión sistemática[43] de la literatura con puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de la D-penicilamina comparada con placebo para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide establecida (con más de un año de evolución). Esta revisión sistemática identificó 6 ensayos clínicos controlados para un

total de 415 participantes con un rango de seguimiento de 16 a 36 semanas. La intervención fue el uso de D-penicilamina a dosis de 500 a 1.000mg día. Los desenlaces de interés fueron la mejoría en el desempeño diario, el abandono del tratamiento por fallo terapéutico y la frecuencia de efectos adversos.

Cuando se comparó con el placebo, el uso de la D-penicilamina no se asoció con un mejor desempeño diario (Evaluación Global realizada por el Médico, DME-0.77, lC95% de -0.56 a 0.98)o con una menor frecuencia de abandono por fallo terapéutico con OR 0.41 (IC 95%: de 0.13 a 1.29), pero si con una mayor posibilidad de efectos adversos derivados de la terapia con OR 2.6 (IC 95%: de 1.51 a 4.47).La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión y aplicabilidad de los resultados.

3.4.6.4.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto al uso de otros FARMEs diferentes a Metotrexate en pacientes con AR mayores de 16 años, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio de Leflunomida, Sulfasalazina, Azatioprina e Hidroxicloroquina está a favor del uso de los medicamentos. Adicionalmente, el GDG consideró que el riesgo supera al beneficio cuando se trata del uso de opciones terapéuticas tales como Ciclosporina, D-Penicilamina, Ciclofosfamida, Aurofina y oro inyectable.

Los pacientes manifestaron su preferencia por tomar el menor número de medicamentos, a la menor dosis posible pero efectiva, con el objeto de reducir la probabilidad de eventos adversos derivados de la terapia. Se valoraron los diferentes

esquemas terapéuticos de los FARMEs y en consenso con los expertos clínicos, se dieron las diferentes recomendaciones para las diferentes opciones terapéuticas. Se definieron puntos de buena práctica, para el inicio de estos esquemas y el seguimiento de los mismos, en aras de evaluar toxicidad de estos medicamentos.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue alta a favor Leflunomida y moderada para Hidroxicloroquina. Las principales limitaciones que se presentaron en la calidad de la evidencia, fueron en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	37	Se recomienda el uso de Leflunomida como alternativa al tratamiento con Metotrexate en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Débil a Favor	38	Se sugiere el uso de Leflunomida vía oral a dosis de 20 mg/día o 100 mg/semana, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	39	Se recomienda el uso de Sulfasalazina a dosis de 1.5 a 3gr/día por vía oral, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Débil a Favor	40	Se sugiere el uso de Azatioprina vía oral a dosis de 2mg/kg/día para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Fuerte a Favor	41	Se recomienda el uso de Hidroxicloroquina vía oral a dosis de 200mg/día para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**





Punto de Buena Práctica	☑	La Cloroquina puede usarse como sustituto de hidroxicloroquina a dosis de 250mg al día (150 mg base).
Fuerte en Contra	42	No se recomienda el uso del Auranofina para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Débil a Contra	43	No se sugiere el uso de Ciclofosfamida para el tratamiento de actividad articular en los con Artritis Reumatoide establecida. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Fuerte en Contra	44	No se recomienda el uso de Ciclosporina para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte en Contra	45	No se recomienda el uso del Oro Inyectable para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide establecida. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte en Contra	46	No se recomienda el uso del D-penicilamina para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide establecida. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Punto de buena práctica	☑	En caso de elevación de enzimas hepáticas, antes de definir la causa como hepatotoxicidad secundaria a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, se debe descartar otras causas frecuentes como: hígado graso, infección por virus hepatotrópos, hepatitis autoinmune y uso concomitante de otros fármacos o sustancias hepatotóxicas de uso tradicional (p.ej. herbolaria).

3.4.6.5 FARMEs biológicos dirigidos a dianas especificas

3.4.6.5.1 Introducción clínica







La patogénesis de la AR es multifactorial y en general se considera que está asociada con la producción de auto-anticuerpos, dado por la interacción de células presentadoras de antígenos con el sistema inmune adaptativo. La activación de este lleva a la producción de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, IL1, e Il-6, entre otras[44]. El avance de la biotecnología ha permitido el surgimiento de una nueva modalidad de tratamiento conocida como terapia biológica; la cual ha creado expectativas interesantes sobre su efecto en pacientes con artritis reumatoide; estas moléculas van dirigidas a bloquear la activación de células del sistema inmune, de las citoquinas pro-inflamatorias o a sus receptores [44].

3.4.6.5.2 Evidencia clínica

Una revisión con meta-análisis en red de Revisiones Cochrane[45]con puntaje AMSTAR 8/11, realizó mediante comparaciones indirectas, la evaluación de la efectividad de medicamentos biológicos (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Infliximab y Rituximab) en pacientes con artritis reumatoide, independientemente de la severidad y la temporalidad de la enfermedad. La revisión empleó exclusivamente revisiones sistemáticas del grupo Cochrane con la inclusión de estudios primarios, que administraran las dosis de los medicamentos biológicos con la dosificación estándar. Se recuperaron 6 revisiones sistemáticas que incluyeron 7.992 pacientes en 31 estudios. Como desenlaces principales, los autores consideraron ACR50 y pérdidas por eventos adversos. De acuerdo a la temporalidad de la enfermedad, los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de ACR50 a favor de los biológicos al compararlos con placebo (Artritis Temprana: OR 2.05, IC 95%:1.24 a 3.38, Artritis Establecida: OR 3.47, IC 95%: 2.26 a 5.33), sin encontrar diferencias

estadísticamente significativas en la frecuencia de pérdidas por eventos adversos (Artritis Temprana: OR 1.45, IC 95%: 0.92 a 2.28 y Artritis Establecida: OR 1.25, IC 95%: 0.87 - 1.78).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la falta de evidencia directa y sesgo de publicación.

3.4.6.5.2.1 Abatacept

Esta revisión recuperó una revisión sistemática[45](AMSTAR 11/11). La revisión incluyó 7 estudios con 1.712 pacientes con artritis reumatoide en cualquier estadio o severidad, con el siguiente esquema de tratamiento de Abatacept: 500mg IV cada cuatro semanas en pacientes hospitalizados con peso menor a 60 kg, 750mg IV cada cuatro semanas en pacientes hospitalizados con peso entre 60kg – 100kg y 1.000mg IV cada cuatro semanas en pacientes hospitalizados con peso mayor a 100kg. En la comparación directa contra placebo, los autores encontraron diferencias significativas en la mejoría de la actividad medida por ACR50 (OR 3.33, IC 95%: 2.54 a 4.36), sin encontrar diferencias en las pérdidas por eventos adversos (OR 1.24, IC 95%: 0.88 a 1.76) ni cuando se comparó Abatacept frente a otros biológicos en términos de ACR50 (Abatacept versus Adalimumab con OR 0.81, IC 95%: 0.43 a 1.49; Abatacept versus Anakinra con OR 1.77, IC 95%: 0.78 a 4.00; Abatacept versus Etanercept con OR 0.60, IC 95%: 0.29 a 1.25; Abatacept versus Infliximab con OR 1.02, IC 95%: 0.43 a 2.40 ni Abatacept versus Rituximab con OR 0.73, IC 95%: 0.32 a 1.65.) o en la seguridad de la intervención (Abatacept versus Adalimumab con OR 0.80, IC 95%: 0.51 a 1.26; Abatacept versus Anakinra con OR 0.74, IC 95%: 0.47 a 1.17; Abatacept versus

Etanercept con OR 1.52, IC 95%: 0.93 a 2.49; Abatacept versus Infliximab con OR 0.56, IC 95%: 0.30 a 1.05 ni Abatacept versus Rituximab con OR 0.93, IC 95%: 0.43 a 2.02).

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el diseño, evidencia indirecta y sesgo de publicación.

3.4.6.5.2.2 Adalimumab

Esta revisión[45] recuperó una revisión sistemática(AMSTAR 10/11). La revisión incluyó 8 estudios con 2.269 pacientes con artritis reumatoide, en cualquier estadio o severidad, quienes recibieron como esquema de tratamiento al Adalimumab a dosis de 40mg SC cada dos semanas. En la comparación directa contra placebo, los autores encontraron diferencias significativas en la mejoría de la actividad con ACR50 (OR 3.71, IC 95%: 2.32 a 5.91) y un aumento del abandono del tratamiento por eventos adversos (OR 1.54, IC 95%: 1.12 a 2.12). En las comparaciones indirectas, los autores encontraron diferencias significativas en la comparación de Adalimumab versus Anakinra para actividad (OR 2.20 a favor de Adalimumab, IC 95%: 1.01 a 4.75) y en la comparación Adalimumab versus Etanercept para el abandono por eventos adversos (OR 1.89 a favor de Etanercept, IC 95%: 1.18 a 3.04); mientras que el resto de comparaciones para actividad no fueron significativas (Adalimumab versus Etanercept con OR 0.74, IC 95%: 0.37 a 1.48; Adalimumab versus Infliximab con OR 1.26, IC 95%: 0.56 a 2.86; Adalimumab versus Rituximab con OR 0.90, IC 95%: 0.41 a 1.96) ni en el resto de las comparaciones de seguridad (Adalimumab versus Anakinra con OR 0.92, IC 95%: 0.60 a 1.42; Abatacept versus Infliximab con OR 0.70, IC 95%: 0.38 a 1.28; Adalimumab versus Rituximab con OR 1.15, IC 95%: 0.54 a 2.48).

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el diseño, evidencia indirecta y sesgo de publicación.

3.4.6.5.2.3 Etanercept

Esta revisión[45] recuperó una revisión sistemática AMSTAR 11/11, que incluyó 4 estudios con 1.205 pacientes con artritis reumatoide con dosis de administración de Etanercept de 25mg subcutáneos dos veces por semana. En la comparación directa contra placebo, los autores encontraron diferencias significativas en la mejoría de la actividad con ACR50 (OR 4.16, IC 95%: 2.25 a 7.7), sin encontrar diferencias significativas en las pérdidas por eventos adversos (OR por abandono 0.82, IC 95%: 0.56 a 1.19). En las comparaciones indirectas contra otros biológicos, la comparación de Etanercept fue significativa en: Anakinra versus Etanercept para actividad ACR50 (OR 0.34 a favor de Etanercept, IC 95%: 0.14 a 0.81), Adalimumab versus Etanercept para seguridad (OR 1.89 a favor de Etanercept, IC 95%: 1.18 a 3.04), Anakinra versus Etanercept para seguridad (OR 2.05 a favor de Etanercept, IC 95%: 1.27 a 3.29) y Etanercept versus Infliximab para seguridad (OR 0.37 a favor de Etanercept, IC 95%: 0.19 a 0.70). El resto de las comparaciones, en relación a actividad, no fueron significativas (Etanercept versus Infliximab OR 1.70, IC 95%: 0.68 a 4.22; Etanercept versus Rituximab OR 1.21, IC 95%: 0.51 a 2.90). Así mismo, tampoco fueron significativas las comparaciones restantes de seguridad (Etanercept versus Rituximab OR 0.61, IC 95%: 0.28 a 1.35).

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el diseño, evidencia indirecta y sesgo de publicación.

3.4.6.5.2.4 Infliximab

Esta revisión recuperó una revisión sistemática45 (AMSTAR 9/11). La revisión incluyó 4 estudios con 819 pacientes y el esquema de administración fue de 3mg/kg intravenoso semanal. En la comparación directa contra placebo, los autores encontraron diferencias significativas en la mejoría de la actividad de la enfermedad medida con ACR50 (OR 2.21, IC 95%: 1.35 a 3.28) y un incremento en el riesgo de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR 2.21, IC 95%: 1.28 a 3.82). En las comparaciones indirectas con otros biológicos, no se encontraron diferencias significativas para actividad (Anakinra versus Infliximab con OR 0.58, IC 95%: 0.22 a 1.52; Infliximab versus Rituximab con OR 0.71, IC 95%: 0.27 a 1.89) o seguridad (Anakinra versus Infliximab con OR 0.76, IC 95%: 0.41 a 1.39; Infliximab versus Rituximab, OR 1.66, IC 95%: 0.68 a 3.98).

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el diseño, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.

3.4.6.5.2.5 Anakinra

Esta revisión recuperó una revisión sistemática[45](AMSTAR 11/11) que incluyó cinco estudios con 1.164 pacientes que recibieron como intervención Anakinra 100mg SC diarios. En la comparación directa contra placebo, los autores no encontraron





diferencias significativas en la mejoría de la actividad con ACR50 (OR 1.85, IC 95%: 0.58 a 5.95) y un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR para abandono de 1.67, IC 95%:1.22 a 2.29). En las comparaciones indirectas contra otros biológicos, la Anakinra no fue superior a los demás biológicos.

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el diseño, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.

3.4.6.5.2.6 Rituximab

Esta revisión recuperó una revisión sistemática[45] (AMSTAR 9/11). La revisión incluyó tres estudios con 823 pacientes y la forma de administración fue dos dosis de Rituximab de 1000mg IV con dos semanas de diferencia entre ellas. En la comparación directa contra placebo, los autores encontraron diferencias significativas en la mejoría de la actividad medida con ACR50 (OR 4.83, IC 95%: 2.97 a 7.86), sin encontrar diferencias significativas en las pérdidas por eventos adversos (OR de abandono 1.34, IC 95%: 0.65 a 2.76). En las comparaciones indirectas contra otros biológicos no se encontraron diferencias significativas en el desenlace de actividad (Anakinra versus Rituximab con OR 0.41, IC 95%: 0.16 a 1.05) ni en el de seguridad (Anakinra versus Rituximab con OR 1.25, IC 95%: 0.58 a 2.69).

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el diseño, evidencia indirecta y sesgo de publicación.











3.4.6.5.2.7 Certolizumab pegol

Una revisión sistemática[46] puntaje AMSTAR 11/11, evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con Certolizumab en pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide persistente a pesar del tratamiento previo o actual con FARMEs. La revisión sintetizó la información de cinco ensayos clínicos, con la inclusión de 2.394 pacientes para los desenlaces de efectividad y 2.094 para los desenlaces de seguridad, sin especificar el estadio o severidad de la enfermedad en la población incluida.

La intervención consistió en la administración de Certolizumab a dosis de 50 a 400mg subcutáneos, con frecuencia de administración mensual. Las comparaciones fueron Placebo + Metotrexate (dos estudios) o Placebo solo (dos estudios); el rango de seguimiento de desenlaces fue entre las 8 a las 52 semanas. Los desenlaces primarios de la revisión fueron la actividad de la enfermedad, la frecuencia de eventos adversos y calidad de vida. Como desenlaces secundarios, los autores contemplaron otras medidas de actividad de la enfermedad diferentes a ACR50 (ACR20, ACR70, DAS_{28}) y los cambios radiológicos.

Este estudio pudo establecer que los participantes asignados al brazo de Certolizumab, presentaron una menor actividad de la enfermedad (ACR50, RR 2.58;IC 95%: 1.83 a 3.62), una mejor calidad de vida (HAQ, DM -0.43, IC 95%: -0.52 a -0.35), una mayor frecuencia de remisión de la enfermedad (RR 5.8, IC 95%: 2.6 a 12.94), una menor progresión radiográfica (DM -2.50, IC 95%:-3.70 a -1.30), con un menor abandono del tratamiento por ineficacia (RR 0.39, IC 95%: 0.36 a 0.43) cuando se comparó con el placebo o la monoterapia con Metotrexate. Sin embargo, el uso de la terapia combinada







con Certolizumab, también se asoció con un incremento en el riesgo de abandono del tratamiento por eventos adversos (RR 2.17, IC 95%: 1.15 a 4.10).

En lo concerniente a la dosis, no se realizaron comparaciones directas entre esquemas. Cuando se comparó la administración de Certolizumab a dosis de 200 mg o de 400 mg subcutáneos cada cuatro semanas frente placebo o monoterapia con Metotrexate, el uso de ambas dosis se asociaron con una mayor frecuencia de abandono por eventos adversos (Certolizumab 200 mg con RR 1.21, IC 95%: 1.08 a 1.35, Certolizumab 400mg con RR 1.21, IC 95%: 1.08 a 1.35), un aumento en la frecuencia de remisión de la enfermedad (Certolizumab 200mg con RR 5.29, IC 95%:1.69 a 16.49; Certolizumab 400 mg con RR 6.31, IC 95%: 2.03 a 19.59,), con una menor actividad de la enfermedad (Certolizumab 200 mg por ACR50 con RR 5.03, IC 95%: 3.04 a 8.32, Certolizumab 400 mg por ACR50 con RR 5.27, IC 95%: 3.19 a 8.71) y una menor progresión radiográfica de la enfermedad (Puntaje de Sharp modificado con Certolizumab 200mg con DM -2.40, IC 95%: -4.11 a -0.69 y Certolizumab 400mg con DM -2.60, IC 95%: -4.29 a -0.91).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión de los estimadores.

3.4.6.5.2.8 Golimumab

Una revisión sistemática de la literatura[47], puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la eficacia y seguridad del Golimumab administrado en monoterapia o terapia combinada con FARMEs en pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide definida por criterios ACR 1987. La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos con 1.714 pacientes con artritis







reumatoide establecida. Dos de los estudios incluyeron población *naive* a metotrexate y/o biológicos. La intervención fue la administración de Golimumab en dosis de 50 o 100 mg con una frecuencia de cada 2 o cada 4 semanas y la comparación de interés fue la administración de metotrexate en monoterapia. Como desenlaces primarios, los autores evaluaron la actividad de la enfermedad (ACR50), la calidad de vida, los cambios en los reactantes de fase aguda, la frecuencia y tipo de eventos adversos, las pérdidas al seguimiento y el riesgo de muerte; como desenlaces secundarios, evaluaron la remisión de la enfermedad y la progresión radiográfica. El seguimiento osciló entre las 8 a las 52 semanas.

Con base en este estudio se pudo establecer que los pacientes que recibieron terapia combinada con Golimumab, presentaron una menor actividad de la enfermedad (RR 2.51, IC 95%: 1.3 a 4.84), una mayor frecuencia de remisión de la enfermedad (medida por DAS_{28}como <2.6 con RR 6, IC 95%: 1.52 a 23.64), una mayor calidad de vida (HAQ, DM -0.20, IC 95%: -0.25 a -0.15) y un menor abandono por falta de eficacia (RR 0.40, IC 95%: 0.16 a 0.97).No se encontraron diferencias significativas en las pérdidas por eventos adversos (RR 0.54, IC 95%: 0.28 a 1.07) o en la frecuencia de muerte para ambos grupos (estimador de frecuencia o asociación no reportado, p= 0.99).

En lo referente a las dosis, no se encontraron comparaciones directas entre esquemas. Cuando se realizó un análisis acorde a la dosis del medicamento, se pudo establecer que la administración de Golimumab 50mgcada 2 semanas no se asoció con una menor actividad de la enfermedad (por ACR50 con RR 4.12, IC 95%: 0.94 a 18.01), con una mayor frecuencia de remisión de la enfermedad (RR 9.26, IC 95%: 0.52 a 165.65), ni con una mayor proporción de pérdidas por eventos Adversos(RR 1.03, IC 95%: 0.22 a 4.75) cuando se comparó con la monoterapia con Metotrexate.















Sin embargo, cuando se comparó la terapia combinada con Golimumab 50mg cada 4 semanas frente a la monoterapia con Metotrexate, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de actividad de la enfermedad (ACR50 RR 2.57, IC 95%: 1.34 a 4.94), remisión de la enfermedad (RR 0.10, IC 95%: 0.06 a 0.14) a favor de la terapia combinada, sin diferencias significativas en los desenlaces de seguridad (pérdidas por eventos Adversos, RR 0.56, IC 95%: 0.24 a 1.20).

El uso de Golimumab 100 mg cada 2 semanas en terapia combinada, no fue superior a la monoterapia con Metotrexate en cuanto a la frecuencia de remisión de la enfermedad (RR 9.56, IC 95%: 0.52 a 165.5) o en las pérdidas por eventos adversos (RR 1.03, IC 95%: 0.22 a 4.75), pero si se asoció a una menor actividad de la enfermedad (ACR50RR 5.16, IC 95%: 1.35 a 23.68).Cuando la misma dosis fue administrada cada 4 semanas, si se documentaron diferencias en la actividad de la enfermedad (ACR50RR 2.57, IC 95%: 1.34 a 4.94) y la frecuencia de remisión,(RR 6.28, IC 95%: 1.37 a 28.78), sin diferencias significativas en las pérdidas por eventos adversos (RR 0.56, IC 95%: 0.21 a 1.47).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en inconsistencia y precisión de los resultados.

3.4.6.5.2.9 Tocilizumab

Una revisión sistemática de la literatura[48]con puntaje AMSTAR 10/11 evaluó la eficacia y la seguridad del uso de Tocilizumab en terapia combinada con FARME frente a monoterapia con FARME (placebo + FARME), en pacientes mayores de 18 años que







cumplieran los criterios diagnósticos de artritis reumatoide de 1987. La revisión capturó ocho ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron pacientes con artritis reumatoide establecida (cinco de los cuales incluyeron población con fallo terapéutico previo a cualquier medicamento FARME o FARME biológico).La intervención de interés consistió en la administración de Tocilizumab sólo o en terapia combinada por vía intravenosa con un rango de dosis entre 0.1mg/kg hasta 8mg/kg, siendo la frecuencia de administración más comúnmente reportada cada 4 semanas. Los dos principales comparadores incluidos en la revisión fueron placebo y placebo + metotrexate. Los desenlaces primarios evaluados fueron la actividad de la enfermedad (ACR50), calidad de vida (HAQ) y el cambio en los reactantes de fase aguda. La seguridad de la intervención se evaluó acorde a la frecuencia y tipo de eventos adversos y las pérdidas por ausencia de eficacia o por eventos adversos. Como desenlaces secundarios, los autores consideraron estimar la frecuencia de remisión de la enfermedad y la progresión radiográfica. El seguimiento de los desenlaces osciló entre las 8 a las 52 semanas.

Cuando se comparó la terapia combinada con Tocilizumab 8 mg/kg + metotrexate frente a la monoterapia con metotrexate, los pacientes asignados a recibir terapia combinada experimentaron una menor actividad de la enfermedad (RR 3.79, IC 95%: 2.39 a 6.0), una mayor frecuencia de remisión de la enfermedad (establecida por DAS_{28}<2.6, RR 10.63, IC 95%: 6.9 a 16.38), una mayor calidad de vida (medida por SF-36,DM 3.44, IC 95%: 3.44 a 4.54) y una mayor frecuencia de pérdidas por eventos adversos (RR 3.79, IC 95%: 2.39 a 6).

Cuando se comparó la monoterapia con Tocilizumab 8 mg/k frente a la monoterapia con cualquier FARME, se pudo documentar que los pacientes asignados a Tocilizumab





experimentaron una menor actividad de la enfermedad (por ACR50 con RR 3.14, IC 95%: 1.35 a 7.28;por DAS_{28}con DM -2.29, IC 95%: -3.33 a -1.25), una mayor probabilidad de remisión (RR 10.06, IC 95%: 1.65 a 61.43), una mejor calidad de vida (medida por MHAQ con DM -0.30, IC 95%: -0.44 a -0.16) y una menor progresión radiográfica (puntaje Total de Sharp, DM -3.80, IC 95%: -4.53 a -3.07), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las pérdidas por eventos adversos (RR 2.26, IC 95%: 1.0 a 5.09).

La calidad de la evidencia es muy baja por el riesgo de sesgos, inconsistencia y aplicabilidad.

3.4.6.5.2.10 Seguridad del uso de medicamentos biológicos

Una revisión sistemática de la literatura[49] puntaje AMSTAR 9/11 realizó un meta-análisis en red para determinar la seguridad del uso de medicamentos biológicos (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab y Tocilizumab) en pacientes inmunocompetentes con cualquier enfermedad de base que ameritara el uso de este tipo de medicamentos. La revisión incluyó 48.676 participantes reclutados en 160 ensayos clínicos aleatorizados y 11.954 pacientes incluidos en 46 estudios de extensión de ensayos clínicos aleatorizados (Open label extensions of randomized clinical trial). Los desenlaces de seguridad evaluados fueronel número de eventos adversos, el abandono del tratamiento por eventos adversos, la frecuencia de infecciones serias (definidas como infecciones asociadas con muerte, hospitalización o requerimiento de antibiótico intravenoso), la frecuencia de eventos adversos serios (definidos como eventos en los cuales se pone en riesgo la vida







del paciente, causan muerte, hospitalización prolongada, discapacidad, anomalía congénitas, o que requieren intervenciones para evitar un daño o compromiso permanente) y la presencia de otros eventos adversos sistémicos tales como linfomas, falla cardiaca congestiva y reactivación de tuberculosis.

En la valoración global por meta-análisis en red, los autores de la revisión encontraron que el uso de cualquier medicamento biológicose asoció con una mayor número de eventos adversos (OR 1.28, IC 95%: 1.11 a 1.48), un mayor riesgo de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR 1.47, IC 95%: 1.20 a 1.86) y una mayor proporción de infecciones serias (OR 1.37, IC 95%: 1.04 a 1.82), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos serios (OR 1.09, IC 95%: 0.97 a 1.24), el riesgo de linfoma (OR 1.05, IC 95%: 0.36 a 3.06), el riesgo de reactivación de tuberculosis (OR 2.30, IC 95%: 0.95 a 5.55), o en el riesgo de falla cardiaca congestiva (OR 1.46, IC 95%: 0.25 a 8.63), al compararlocon placebo.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

Esta revisión sistemática, también reportó los resultados del análisis en red por tipo de medicamento. Se procede a presentar la información relevante por tipo de fármaco.

3.4.6.5.2.10.1 Abatacept

Para la evaluación de este medicamento, los autores de la revisión incluyeron 9 estudiosque administraron como esquemas de tratamiento: Abatacept a dosis de 500,





750 o 1000 mg cada 4 semanas. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar Abatacept frente a placebo en la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR1.17, IC 95%: 0.58 a 2.41), la frecuencia de infecciones serias (OR 0.97, IC 95%: 0.40 a 2.31) o en el riesgo de eventos adversos serios (OR 0.89, IC 95%: 0.61 a 1.26).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.2.10.2 Adalimumab

Los autores de la revisión incluyeron 32 estudios que proporcionaron como esquema de tratamiento: Adalimumab 40mg SC cada 2 semanas. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas al compararlo con placebo en cuanto a la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR1.35, IC 95%: 0.82 a 2.22), la frecuencia de infecciones serias (OR 1.23, IC 95%: 0.65 a 2.40) o en el riesgo de eventos adversos serios (OR 0.96, IC 95%: 0.94 a 1.27).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.2.10.3 Anakinra

Esta revisión recuperó 7 estudios que proporcionaron Anakinra a dosis de 100 mg SC diarios y lo compararon contra placebo. Con base en esta revisión se pudo documentar











que los pacientes asignados a recibir Anakinra presentaron un mayor riesgo de infecciones serias (OR 4.05, IC 95%: 1.22 a 16.8), sin que esto se viera reflejado en una mayorfrecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR1.63, IC 95%: 0.68 a 3.96) o en un mayor riesgo de eventos adversos serios (OR 1.04, IC 95%: 0.67 a 1.64).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.2.10.4 Certolizumab

Para este medicamento se incluyeronsiete estudios que administraron el siguiente esquema de tratamiento: Certolizumab dosis inicial de 400mg SC, con dosis de mantenimiento de 200mg SC cada dos semanas o 400mg SC cada mes. Como resultados, se encontró que los pacientes tratados con Certolizumab presentaron un mayor riesgo de infecciones serias (OR 4.75, IC 95%: 1.52 a 18.5) y de eventos adversos serios (OR 1.57, IC 95%: 1.06 a 2.32), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en lafrecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR 1.32, IC 95%: 0.69 a 2.69) cuando se comparó contra placebo.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el diseño y la aplicabilidad.

3.4.6.5.2.10.5 Etanercept







Se incluyeron 49 estudios que compararron Etanercept a dosis de 25mg SC dos veces a la semana frente a placebo. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas al comparar Etanercept en lafrecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR1.30, IC 95%: 0.82 a 2.17), la frecuencia de infecciones serias (OR 1.29, IC 95%: 0.72 a 2.45) o en el riesgo de eventos adversos serios (OR 1.24, IC 95%: 0.93 a 1.69).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.2.10.6 Golimumab

Para este medicamento los autores de la revisión encontraron nueve estudios que compararon contra placebo la administración de Golimumaba dosis de 50mg SC cada cuatro semanas. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a lafrecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR1.34, IC 95%: 0.63 a 2.92), de infecciones serias (OR 1.11, IC 95%: 0.45 a 2.59) o en el riesgo de eventos adversos serios (OR 1.05, IC 95%: 0.67 a 1.69).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.2.10.7 Infliximab

Se recuperaron 58 estudiosque incluyeron como esquemas de tratamiento la administración de Infliximab a dosis de 3 – 5 mg/kg intravenoso semanal con la posibilidad de incrementar a 10mg/kg. Los autores encontraron que los pacientes que recibieron Infliximab experimentaron mayor riesgo de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR 2.34, IC 95%: 1.40 a 4.14), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infecciones serias (OR 1.41, IC 95%: 0.75 a 2.62) ni en la frecuencia de eventos adversos serios (OR 1.15, IC 95%: 0.85 a 1.57) cuando se compararon contra placebo.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.2.10.8 Rituximab

En total fueron incluidos 30 estudios condosis de Rituximab de 500 o 1000 mg, en dos infusiones con dos semanas de diferencia entre ellas. Cuando se comparó frente a placebo, la administració de Rituximab no se asoció con una mayor frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR 2.74, IC 95%:0.43 a 28.5), de infecciones serias (OR 0.26, IC 95%:0.03 a 2.16) nien el riesgo de eventos adversos serios (OR 1.71, IC 95%:0.69 a 4.49).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.2.10.9 Tocilizumab

Para la evaluación de este medicamento los autores de la revisión incluyeron 6 estudios que proporcionaron como esquema de tratamiento Tocilizumab 4mg/kg IV cada 4 semanas, con opción de incremento a 8mg/kg cada 8 semanas. Cuando se comparó contra placebo, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en lafrecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (OR1.83, IC 95%: 0.64 a 5.42), de infecciones serias (OR 0.84, IC 95%: 0.20 a 3.56) o en el riesgo de eventos adversos serios (OR 0.77, IC 95%: 0.41 a 1.45) entre los grupos.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la aplicabilidad y la precisión.

3.4.6.5.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible en el uso terapéutico de FARME biológicos en pacientes con AR mayores de 16 años, el GDG encontró información que permite determinar el riesgo / beneficio en cuanto a su uso, evidenciando que los medicamentos anti-TNF (Adalimumab, Certolizumab pegot, Etanercept, Golimumab, Infliximab), Abatacept, Rituximab y Tocilizumab, mostraron un control de la actividad inflamatoria y la reducción en discapacidad y progresión radiológica, no siendo así en relación al Anakinra. Se generó una recomendación como débil a favor para los biológicos (excepto Anakinra) por parte de los expertos, teniendo en cuanta la calidad de la evidencia de los estudios. El grupo representantes de los pacientes entendieron la información presentada y estuvieron de acuerdo con las recomendaciones emitidas.





También expresaron querer conocer los eventos adversos del tratamiento y cómo estos pueden afectar la funcionalidad de su organismo y si producirá cambios en su estructura familiar y social. En el momento de brindarles información sobre el tratamiento, quieren conocer el balance riesgo / beneficio de la intervención terapéutica ofrecida. También expresan frustración a lo que llaman "impotencia médica" relacionada con las limitaciones de las alternativas terapéuticas en eliminar la enfermedad. Los pacientes manifestaron adicionalmente, su preocupación en el acceso a los medicamentos por los costos, en los tiempos de acceso a la administración de medicamentos por vía parenteral.

La calidad de la evidencia en resumen fue muy baja excepto el Certolizumab pegot y Golimumab quienes presentaron evidencia moderada, sin embargo se consideran medicamentos nuevos sin mucha experiencia clínica actual. Las principales limitaciones que presentaron en la calidad de la evidencia fueron en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	47	Se sugiere el uso de Adalimumab a dosis de 40mg subcutáneo cada 2 semanaspara el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja⊕○○○**
Débil a Favor	48	Se sugiere el uso subcutáneo de Certolizumab pegol a dosis de 200 mg cada 2 semanas o a dosis de 400 mg cada 4 semanas en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Débil a Favor	49	Se sugiere el uso subcutáneo de Etanercept a dosis de 25 mg 2 veces por semana o de 50 mg/semana para el tratamiento de lospacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**







Débil a Favor	50	Se sugiere el uso de Golimumab a dosis de 50 mg subcutáneo cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Débil a Favor	51	Se sugiere el uso de Infliximab endovenoso a dosis de 3mg/kg cada ocho semanaspara el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de buena práctica	☑	La dosis de inicio para el infliximab es de 3 mg/kg endovenoso, semana 0,2 y 6 y se continúa con el esquema presentado. En caso de no respuesta, la dosis de Infliximab endovenoso, se puede incrementar de 5 a 10 mg/kg cada 8 semanas ó 3 mg/kg cada 4 semanas.
Débil a Favor	52	Se sugiere el uso de Abatacept endovenoso cada cuatro semanas a dosis de 500mg en pacientes con menos de 60Kg de peso, a dosis de 750mg en pacientes con 60 a 100kg de peso o a dosis de 1000mg en pacientes con peso mayor a 100Kg, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	El Abatacept Subcutaneo puede ser considerado como una alternativa al abatacept endovenoso a razón de 125mg semana en pacientes con Artritis Reumatoide.
Débil a Favor	53	Se sugiere el uso de Rituximab endovenoso a dosis de 1000 mg los días 0 y 15 para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	La re infusión de Rituximab debe ser individualizada y no debe repetirse antes de 16 semanas.
Débil a Favor	54	Se sugiere el uso de Tocilizumab endovenoso a dosis de 8mg/kg cada 4 semanas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**
Punto de Buena Práctica	☑	En caso de elevación de enzimas hepáticas o disminución leve de neutrófilos o plaquetas, se debe disminuir la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg cada 4 semanas. En caso de disminución de neutrófilos inferior a 1 **células x 10**^{9}/l, de

		plaquetas inferior a 100 **células x 10^9**/l o elevación de transaminasas superior a 3-5 veces el valor superior de normalidad, se debe suspender el medicamento.
Fuerte en Contra	55	No se recomienda el uso de Anakinra para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil a Favor	56	Se sugiere el uso de Tofacitinib a dosis de 5 mg vía oral cada 12 horas en adultos con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Punto de Buena Práctica	☑	No se recomienda el inicio de Tofacitinib en casos de hemoglobina menor a 9 g/dl, neutrófilos menores a 1 células X **$10^{9/}$** l o de recuento de linfocitos inferior a 0,5células X **$10^{9/}$** l. En caso de hemoglobina menor a 8g/dl o de un descenso en sus niveles igual o menor a los 2 g/dl, se debe suspender el medicamento. Puede usarse solo o en combinación con Metotrexate u otros FARME no biológicos y NO debe administrarse con otros biológicos, ni con otros inmunosupresores potentes como azatioprina o ciclosporina.

3.4.6.6 Falla terapéutica a FARMEs

3.4.6.6.1 Introducción clínica

El principal objetivo del tratamiento de la AR es lograr la actividad mínima o, idealmente la remisión, que es particularmente importante durante el primer año después del diagnóstico como lo muestra el estudio FIN-RACo, en caso contrario, se aumenta el riesgo de progresión a erosión articular en la década siguiente[7]. Los regímenes combinados versus la monoterapia son más propensos a conseguir este objetivo. El seguimiento periódico con escalonamiento en el tratamiento (de monoterapia a terapia combinada o triple terapia o inicio de medicamento biológico)

ha mostrado mejores resultados y apropiado para disminuir complicaciones a largo plazo en AR[8].

3.4.6.6.2 Evidencia clínica

3.4.6.6.2.1 Alternativas cuando hay fallo terapéutico: Terapia Step-Up

Una revisión sistemática[21]de la literatura puntaje con AMSTAR 11/11, evaluó la efectividad y la seguridad de la monoterapia con Metotrexate versus la combinación de Metotrexate con otro FARME no biológico en pacientes con artritis reumatoide con fallo terapéutico a Metotrexate, o bien con fallo terapéutico a otro FARME diferente a Metotrexate. La revisión incluyó 19 ensayos clínicos aleatorizados para un total de 2.025 participantes con periodos de los estudio de 6 a 12 meses. Los desenlaces evaluados fueron la disminución de la actividad de la enfermedad y la frecuencia de medida mediante criterios clínicos (ACR, EULAR, ACR50, puntaje de Sharp modificado, DAS no especificado y abandono del tratamiento por no eficacia), calidad de vida (HAQ). La seguridad fue evaluada como el abandono del tratamiento debido a eventos adversos.

3.4.6.6.2.2 Fallo terapéutico a Metotrexate

Cinco estudios compararon la terapia combinada con FARMEs versus la monoterapia con Metotrexate en 594 participantes con fallo terapéutico a Metotrexate. Las combinaciones usadas en este subgrupo fueron: Metotrexate + Leflunomida (un estudio), Metotrexate + Ciclosporina (un estudio), Metotrexate + Sales de oro

Intramusculares (un estudio), Metotrexate + Levofloxacina (un estudio) y Metotrexate + Zolendronato (un estudio) sin que el desenlace de interés (fallo terapéutico) fuera definida de forma homogénea al interior de los estudios incluidos[21].

Con base en este estudio se pudo documentar que los pacientes con fallo terapéutico al Metotrexate y que fueron escalonados a recibir terapia combinada, experimentaron una mayor frecuencia de respuesta al tratamiento medida con ACR50 (RR 4.54, IC 95%: 2.51 a 8.2), una menor posibilidad de abandono del tratamiento por ausencia de eficacia (RR 0.42, IC 95%: 0.21 a 0.84) a costa de una mayor frecuencia de eventos adversos (RR 1.89, IC 95%: 1.05 a 3.14). Así mismo, los pacientes asignados a terapia escalonada reportaron una mayor calidad de vida medida con HAQ (diferencia de medias de -0.28, IC 95%: -0.36 a -0.21) cuando se compararon con el grupo control, sin que esto se viera reflejado en diferencias estadísticamente significativas en términos de la progresión radiográfica de la enfermedad medida con el puntaje de Sharp modificado (diferencia de medias de -1.40, IC 95%: -2.81 a 0.01).

La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la imprecisión y la consistencia de los resultados.

3.4.6.6.2.3 Fallo terapéutico a otro FARME diferente a Metotrexate

Ocho estudios evaluaron la efectividad y la seguridad de terapia combinada de FARMEs no biológicos versus monoterapia con Metotrexate en pacientes con fallo terapéutico a la monoterapia con otros FARMES no biológicos diferentes a Metotrexate. Los fallos terapéuticos reportados fueron a Sulfasalazina (cuatro estudios), oro inyectable (tres

estudios), Auranofina (un estudio), D-penicilamina (tres estudios), Hidroxicloroquina (un estudio), Bucilamina (un estudio) y fallo a AINES y al menos a un FARME (un estudio), sin que el desenlace de interés (fallo terapéutico) fuera definido de forma homogénea al interior de los estudios incluidos[21].

Las combinaciones que hicieron parte de la intervención de interés fueron: Metotrexate + Sulfasalazina (tres estudios), Metotrexate + Bucilamina (un estudio), Metotrexate + Sulfasalazina + Hidroxicloroquina (un estudio), Metotrexate + Azatioprina (dos estudios) y Metotrexate + FARME previo (un estudio).

Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad (medida por ACR50 con RR 1.68, IC 95%: 0.94 a 8.2; abandono del tratamiento por ausencia de eficacia con RR 0.63, IC 95%: 0.34 a 1.17; HAQ con diferencia de medias de -0.17, IC 95%: -0.48 a 0.14; remisión de la enfermedad medida con EULAR con RR 3.86, IC 95%: 0.45 a 33.42) o la seguridad (abandono del tratamiento por eventos adversos con RR 1.53, IC 95%: 0.74 a 3.183) de la intervención.

La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la imprecisión y el riesgo de sesgos.

3.4.6.6.2.4 Leflunomida+Metotrexate versus Metotrexate en fallo terapéutico a Metotrexate

Una revisión sistemática de la literatura[35]con puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de Leflunomida, en pacientes con artritis reumatoide





de acuerdo a los criterios de la ACR 1987. En esta revisión se recuperaron 33 estudios (30 ensayos clínicos aleatorizados y 3 ensayos clínicos no aleatorios), que compararon la administración de Leflunomida con otro DMARD no biológico frente a la administración de monoterapia con DMARDs por al menos doce semanas.
Los autores de la revisión encontraron un ensayo clínico Aleatorizado que evaluó la seguridad y la efectividad de la terapia combinada con Leflunomida frente a la monoterapia con Metotrexate en 263 participantes con enfermedad activa persistente pese al tratamiento previo por seis meses con un DMARD (Metotrexate). Este estudio documentó, que los pacientes asignados a recibir terapia combinada con Leflunomida presentaron una probabilidad de lograr la adecuada respuesta al tratamiento (medida por ACR50 con RR 0.23, IC 95%: 0.1 a 0.48) junto con una mejor calidad de vida (por HAQ con DM -0.3 IC 95%: -0.42 a -0.18) sin que esto se asociara con una mayor o menor frecuencia de abandono de la terapia por eventos adversos (RR 1.82, IC 95%: 0.83 a 3.97).

La calidad de la evidencia fue alta.

3.4.6.6.2.5 Fallo terapéutico a Biológicos

Una revisión sistemática de la literatura[50] con puntaje AMSTAR 10/11, realizó una evaluación de la efectividad y la seguridad del uso de biológicos para el manejo de la artritis reumatoide en pacientes con fallo terapéutico a un medicamento biológico tipo anti TNF. La revisión compiló 35 estudios, de los cuales 2 fueron ensayos clínicos aleatorizados. A continuación se presentan los resultados discriminados por tipo de medicamento incluido:







3.4.6.6.2.5.1 Adalimumab

Para este medicamento fueron incluidos cuatro estudios no aleatorizados sin grupo control para un total de 991 participantes. Con base en estos estudios se pudo documentar las siguientes frecuencias relativas: pérdidas debido a eventos adversos (5.9%), ACR50 (33.2%) y DAS28 (promedio 3.2, IC 95%: 2.95 a 3.45).La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones del riesgo de sesgo, y la presencia de confusión que puede modificar la dirección de un estimador de asociación.

3.4.6.6.2.5.2 Etanercept

Para este medicamento se recuperaron cuatro estudios no aleatorizados sin grupo control con un total de 322 participantes. Con base en estos estudios se pudo documentar las siguientes frecuencias relativas: pérdidas debido a eventos adversos (4.8%), ACR50 (23.3%), DAS28 (promedio -0.47, IC 95%: -1.06 a 0.12) y HAQ (promedio 0.00).La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones del riesgo de sesgos, y la presencia de confusión que puede modificar la dirección de un estimador de asociación.

3.4.6.6.2.5.3 Infliximab

Para este medicamento se recuperó un estudio no aleatorizado sin grupo control con 21 pacientes. Se reportó la frecuencia de pérdidas, sin otra especificación (28.6%). La

calidad de la evidencia fue baja por limitaciones del riesgo de sesgo, y la presencia de confusión que puede modificar la dirección de un estimador de asociación.

3.4.6.6.2.5.4 Rituximab

Los autores reportaron el hallazgo de un ensayo clínico aleatorizado en el cual se compararon Rituximab 1000mg IV con Metotrexate versus placebo con Metotrexate en 520 pacientes que presentaran una inadecuada respuesta a los anti TNF. Los autores encontraron diferencias significativas a favor del tratamiento con Rituximab en los desenlaces de actividad de la enfermedad (ACR50, RR 13.23, IC 95%: 3.23 a 54.2; modificación del DAS28 de la línea de base con RR 5.03, IC 95%: 2.75 a 9.19) y calidad de vida (HAQ, DM -0.30, IC 95%: -0.40 a -0.20), sin encontrar diferencias significativas en la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (RR 2.71, IC 95%: 0.58 a 12.65). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión de los resultados.

3.4.6.6.2.5.5 Abatacept

Los autores reportaron el hallazgo de un ensayo clínico aleatorizado en el cual se compararon como Abatacept + Metotrexate en 391 pacientes que presentaran una inadecuada respuesta a los anti TNF. Los autores encontraron diferencias significativas a favor del tratamiento con Abatacept en los desenlaces de actividad de la enfermedad (por ACR50 con RR 5.36, IC 95%: 2.19 a 13.10, modificación del DAS28 con DM -1.27, IC 95%: -1.62 a -0.93), remisión de la enfermedad (DAS28<2.6, RR 13.40 IC 95%: 1.84 a 97.69) y abandono por falta de eficacia del tratamiento (RR 0.27, IC 95%: 0.32 a 2.71),

sin encontrar diferencias significativas en la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (RR 0.93, IC 95%: 0.32 a 2.71). La calidad de la evidencia fue alta.

3.4.6.6.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto a la modificación del tratamiento en pacientes con AR mayores de 16 años que no logran baja actividad o remisión con la terapia inicial, el GDG encontró información que permite determinar el riesgo/beneficio de las intervenciones a favor del uso de Metotrexate como elección en los pacientes que no tuvieran este medicamento previamente; ante lo cual los expertos clínicos, sustentando la calidad de la evidencia y su experiencia, graduaron esta recomendación como fuerte a favor. Así mismo, se formuló la recomendación para la terapia escalonada con adición de un segundo FARME sistémico convencional; encontrando que el mayor beneficio se da con la combinación de Metotrexate y Leflunomida.

Sustentados en la experiencia y la evaluación económica previamente descrita (para el uso de terapia biológica versus terapia FARME combinada), se emitió un punto de buena práctica para el uso de FARME biológico en los pacientes con contraindicación para el uso de FARME sistémico o al fallo terapéutico de terapia FARME combinada. En relación a la rotación de medicamentos, la evidencia no mostró beneficios adicionales al comparar los diferentes tipos de FARME biológicos, inclusive entre los de la misma familia; por lo cual la recomendación se emitió en sentido de cambiar entre FARME biológicos o FARME sintético contra dianas específicas, con una recomendación débil a

favor, dada la calidad de la evidencia en la cual sustentaron los expertos clínicos su uso y recomendación.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	57	Se recomienda que los pacientes con falla terapéutico a un FARME sintético convencional diferente a Metotrexate, reciban como primera opción la administración de monoterapia con Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte a Favor	58	Se recomienda la adición deun segundo FARME sintético convencional en los pacientes con Artritis Reumatoide con falla terapéutico a la Monoterapia con este mismo grupo terapéutico. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte a Favor	59	Se recomienda el uso de terapia combinada de Leflunomida + Metotrexate para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide con falla terapéutica a la monoterapia con Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Punto de Buena práctica	☑	La terapia con FARME biológico se indica en pacientes con Artritis Reumatoide Temprana o Establecida con actividad moderada-alta con falla terapéutica, falta de toleranciao cuando este contraindicada la combinación de 2 o más FARMEs sintéticos convencionales (habiendo usado metotrexate).
Débil a Favor	60	Se sugiere en pacientes con falla terapéutica a FARME biológico tipo Anti Factor de Necrosis Tumoral α (anti-TNF-α), sean modificados a cualquier otro FARME biológico o FARME sintético contra dianas específicas. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**

3.4.6.7 FARMEs sintéticos a dianas específicas

3.4.6.7.1 Introducción clínica

Una de las últimas moléculas sintéticas para el tratamiento de artritis reumatoide es Tofacitinib, el cual es un inhibidor oral de Janus Kinasas. Al bloquear esta vía de señalización se logra una modulación del sistema inmune interfiriendo con la acción de varias citoquinas incluyendo IL 2, 4, 7, 9, 15 y 21, que interactúan en la activación de linfocito, en su función y proliferación, una célula fundamental en la patogénesis de la AR[51].

3.4.6.7.2 Evidencia clínica

3.4.6.7.2.1 Tofacitinib

Una revisión sistemática de la literatura[52] con puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide con fallo terapéutico previo a uno o más FARMEs. La revisión incluyó 10 estudios con un total de 4.929 pacientes, en quienes se evaluaron como intervención, la administración de Tofacitinib a dosis de 5mg o de 10mg. Los comparadores fueron placebo, placebo más Metotrexate, Adalimumab con Metotrexate o Placebo con terapia previa (*background therapy)*. Los desenlaces primarios fueron ACR20 a la semana 12 y la frecuencia de eventos adversos serios. Los desenlaces secundarios fueron ACR20 a la semana 24, DAS_{28} (PCR) a las 12 y 24, la calidad de vida evaluada por HAQ.

Los resultados fueron estratificados por comparador, encontrando que la terapia combinada con Tofacitinib a dosis de 5mg, se asoció con una menor actividad de la enfermedad (por ACR20 con RR 2.07, IC 95%: 1.8 a 2.38; por DAS_{28} con DM -0.35, IC 95%: -0.53 a -0.18), sin que esto se viera reflejado en una mejor calidad de vida (por HAQ con DM -0.09, IC 95%: -0.19 a 0.0) o en una mayor o menor proporción de eventos adversos serios (RR 1.21, IC 95%: 0.71 a 2.05). Cuando se exploró el uso de Tofacitinib a dosis de 10 mg se encontraron resultados similares a los previamente mencionados, excepto por calidad de vida, la cual fue estadísticamente mejor (por HAQ–Di con DM -0.17, IC 95%: -0.27 a -0.08).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión, consistencia, aplicabilidad y sesgo de publicación.

3.4.6.7.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible frente al uso de FARMEs sintéticos diana específica, el GDG encontró información que permite evaluar el riesgo/beneficio de uso de Tofacitinib, el cual estuvo a favor de la utilización de este medicamento con una recomendación de débil a favor, considerando que pese al nivel de evidencia, es una molécula nueva y se debe actuar con cautela frente a la seguridad clínica del medicamento. El grupo de pacientes manifestó su acuerdo frente a esta recomendación.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	61	Se sugiere el uso de Tofacitinib en adultos con Artritis Reumatoide con fallo terapéutico a terapia combinada de FARMEs o terapia biológica.

Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO

3.4.7 ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

3.4.7.1 Introducción clínica

El dolor crónico en AR es la queja principal en la mayoría de los pacientes con esta condición. Al igual que con muchas enfermedades crónicas, se debe considerar el tratamiento del dolor en la enfermedad misma[53]. Existen avances significativos en el campo del dolor que han ampliado nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes que causan dolor crónico, junto con una apreciación de la complejidad del sistema modulador del dolor, contando con medicamentos utilizados en analgesia (los más frecuentes usados son el acetaminofén y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINES] y con menor frecuencia, moduladores del dolor y opiodes), que se vienen utilizando de acuerdo al tipo y característica del dolor referido por los pacientes[53].

3.4.7.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática[54] de la literatura puntaje AMSTAR 8/11 evaluó la efectividad del uso de diferentes Anti-inflamatorios no esteroideos con placebo para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con artritis reumatoide establecida diagnosticada con base en los criterios ACR 1987. Esta revisión sistemática recuperó 13 ensayos clínicos controlados para un total de 14.264 participantes con seguimiento de 2 a 26

semanas. La intervención fue el uso de cualquier anti-inflamatorio no esteroideo (Valdecoxib, Naproxen, Rofecoxib, Indometacina, Celecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib, Meloxicam y Diclofenac) y el desenlace de interés fue la actividad de la enfermedad evaluada acorde a los niveles de proteína C reactiva (PCR).

Cuando se comparó con el placebo, el uso de cualquier antiinflamatorio no esteroideo, no se asoció con un menor nivel de actividad de la enfermedad en los pacientes con AR establecida (proteina C reactiva, DME 0.01 IC 95%: -0.03 a 0.06). Cuando el análisis se restringió por categoría de medicamento, el uso de Lumiracoxib se asoció con un incremento en la actividad de la enfermedad (PCR DME 0.13, IC 95%: 0.01 a 0.25); en tanto que el uso de Naproxeno se asoció con menores valores de PCR (DME -0.11, IC 95%: -0.20 a -0.02). Ninguno otro anti-inflamatorio no esteroideo logró significancia estadística para este mismo desenlace. Los estudios recuperados no reportaron efectos adversos derivados de la intervención.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en la aplicabilidad de los resultados, riesgo de sesgos e imprecisión.

3.4.7.2.1 Seguridad en el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina y paracetamol en pacientes que reciben Metotrexate

Una revisión sistemática de la literatura[55] con puntaje AMSTAR 8/11 evaluó la seguridad del uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo aspirina y paracetamol en pacientes mayores de 18 años que recibían Metotrexate para el tratamiento de la artritis inflamatoria. Se incluyeron 17 estudios

(ensayos clínicos controlados y observacionales) con un total de 1.809 participantes y los desenlaces de interés fueron el desarrollo de toxicidad hepática, pulmonar, hematológica o renal, al igual que la frecuencia del retiro de la medicación por la presencia de cualquier efecto adverso.

No se encontraron estudios que evaluaran la seguridad del paracetamol. Con respecto a la aspirina, su uso concurrente se asoció con un mayor promedio en los valores de la enzima hepática TGO (Metotrexate solo 21.59 ± 1.67 unidades/ml versus 33.20 ± 3.38 unidades/ml en pacientes con aspirina y Metotrexate; $p = 0.002$) y con una menor tasa de filtrado glomerular determinada por Cr-EDTA (87 ml/min para los participantes que recibieron Metotrexate solo y de 76 ml/min para aquellos que recibían Metotrexate y aspirina; $p< 0.001$). La combinación de aspirina y Metotrexate, no se asoció con una mayor o menor frecuencia de pneumonitis (OR 1.13, IC 95%: 0.21 a 5.86).

Cuando el análisis de subgrupos se restringió al uso de cualquier anti-inflamatorio no esteroideo, su combinación con Metotrexate no se asoció con una mayor frecuencia de pneumonitis (OR 2.36, IC 95%: 0.55 a 10.01) o de abandono de la terapia por parte del paciente (RR 1.10, IC 95%: 0.77 a 1.58). Tampoco se asoció con una mayor probabilidad de presentar daño hepático diagnosticado por histología (con base en la clasificación Roenigk-Iowa) o de daño tubular renal con base en la excreción de albúmina o de α glutatión S transferasa (datos no mostrados). El uso de anti-inflamatorios no esteroideos se correlacionó con una mayor frecuencia de trombocitopenia (recuento menor a 100.000/mm3; $r = 0.6$, $p< 0.05$) cuando el día de la administración del Metotrexate se administraron también los anti-inflamatorios no esteroideos. La calidad





de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y en la precisión de los resultados.

3.4.7.2.2 Paracetamol comparado con anti-inflamatorios no esteroideos para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide

Una revisión sistemática de la literatura[56] con puntaje AMSTAR 7/11, comparó la seguridad del uso de paracetamol y de anti-inflamatorios no esteroideos para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con artritis reumatoide establecida diagnosticada con base en los criterios ACR 1987. Esta revisión sistemática recuperó 4 ensayos clínicos controlados para un total de 121 participantes con seguimiento de 3 a 14 días. La intervención fue el uso de cualquier anti-inflamatorio no esteroideo (Ibuprofeno, Bumadizone, Tometin y Diclofenac) con paracetamol como grupo control y el desenlace de interés fue la frecuencia de eventos adversos derivados de la intervención.

Cuando se comparó con el paracetamol, el uso de anti-inflamatorios no esteroideos no se asoció con una mayor o menor frecuencia de eventos adversos derivados de la terapiacon RR 1.42 (IC 95%: 0.66 a 3.05). Los estudios recuperados no compararon la efectividad de las intervenciones, sin embargo reportaron que en su gran mayoría los pacientes y los clínicos prefirieron el uso de anti-inflamatorios no esteroideos.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en la aplicabilidad de los resultados, riesgo de sesgos e imprecisión.











3.4.7.2.3 Terapia combinada para el manejo del dolor en pacientes con artritis inflamatoria

Una revisión sistemática de la literatura[57] con puntaje AMSTAR 10/11, evaluó la efectividad y seguridad de la terapia combinada para el manejo del dolor en pacientes mayores de 18 años con artritis inflamatoria (23 ensayos clínicos controlados, 912 participantes). La intervención de interés fue recibir dos o más medicamentos de forma simultánea para el manejo del dolor (a cualquier: dosis, frecuencia o duración y por cualquier vía de administración) comparado con la administración de monoterapia. Los desenlaces evaluados fueron la mejoría del dolor evaluada por escala visual análoga, el número de pacientes que presentaron algún efecto adverso, la funcionalidad del paciente con la terapia y la calidad de vida.

Los estudios encontrados fueron muy heterogéneos, lo que no hizo posible generar un estimador puntual para cada una de las comparaciones; por ende los autores de la revisión sistemática realizaron una síntesis narrativa de la literatura. Cuando se comparó el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) con su uso concomitante con otros analgésicos, los estudios encontrados fueron inconsistentes. Nueve estudios no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los desenlaces evaluados, en tanto que dos estudios si documentaron algún tipo de diferencia con respecto a la mejoría del dolor con la terapia combinada (Seideman 1993, menor dolor al término de dos semanas en pacientes que recibieron naproxeno 1000 mg + paracetamol 4 g por día, comparado con aquellos asignados solamente a recibir naproxeno con puntaje promedio de dolor de 0 a 100 por escala visual análoga: 31.7 ± 9.6













versus 46.5 ± 14.6 respectivamente; $p < 0.05$; y Coigley 1975, con un porcentaje de mejoría en el dolor al término de 2 semanas de 73% en aquellos asignados a recibir paracetamol + aspirina, comparado con un 32% en quienes recibieron indometacina 75 mg solamente; $p < 0.05$).

Cinco estudios compararon la monoterapia con AINES frente a su combinación con cualquier otro anti-inflamatorio. Cuatro estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los desenlaces evaluados. Solo un estudio (Ekstrand 1981) reportó una mayor disminución en el promedio del dolor evaluado por escala visual análoga al término de tres semanas de tratamiento en el grupo que recibió aspirina 2gr + indometacina 50 mg comparado con aquellos asignados a recibir solamente aspirina (datos no proporcionados, $p < 0.05$).

Para las comparaciones AINES versus AINES con neuromodulador (tres estudios); opiodes versus terapia combinada con AINES (un estudio) y opioides versus terapia combinada con analgésicos (un estudio), no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos en ninguno de los desenlaces evaluados (datos no proporcionados). Un estudio evaluó la efectividad de la combinación neuromodulación + opioide comparado con opioide en monoterapia y documentó un peor control del dolor en pacientes que recibieron politerapia (dextropropoxyfeno 65 mg + amitriptilina 25 mg versus dextropropoxyfeno 130 mg solo). Sin embargo, debe tenerse en cuenta, que los pacientes que recibieron monoterapia recibieron el doble de la dosis del AINES en comparación con los pacientes asignados al brazo de terapia combinada.

La frecuencia de retiros debido al control inadecuado de la analgesia entre los grupos, no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos excepto para un solo ensayo clínico (Brooks 1975) en donde el brazo de monoterapia presentó una











mayor frecuencia de abandono comparado con la terapia combinada (33% para monoterapia con fenilbutazona 50 mg versus 2% para aspirina + paracetamol). Finalmente, los estudios incluidos en esta revisión, no documentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la proporción de retiros secundarios a la presencia de efectos adversos por la terapia (datos no proporcionados por los autores de la revisión).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión.

3.4.7.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de la revisión de la evidencia disponible con respecto al control analgésico, el GDG no encontró información suficiente que permita generar unas recomendaciones específicas para el control de dolor; sin embargo teniendo en cuenta la importancia y el deseo de los pacientes de un abordaje sobre dolor, se emitieron algunas recomendaciones generales de acuerdo a la experiencia de los expertos clínicos y sustentados en guías de manejo de dolor y un punto de buena práctica. Las recomendaciones generadas son en relación a la seguridad del uso de estos medicamentos, encontrando una evidencia en la cual lo riesgos superaban los beneficios, por lo cual el concepto fue en contra a la intervención.

En lo concerniente a la calidad de la evidencia, se encontró que esta fue muy baja en contra. Las principales limitaciones que presentaron en la calidad de la evidencia en los dominios de riesgo de sesgos, precisión y aplicabilidad.













Finalmente, los pacientes manifestaron su inquietud acerca de la utilidad de pomadas tópicas, infusiones, aguas u otras recetas populares para mejorar el dolor. Frente a esto, el GDG no encontró evidencia que apoyara su uso y se desestimuló la práctica de estas recetas hasta no contar con una mejor evidencia en relación a su eficacia y sobretodo, seguridad.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte en Contra	62	No se recomienda el uso de aspirina para el manejo del dolor, en pacientes con Artritis Reumatoide que reciben Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	63	No se sugiere administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con Artritis Reumatoide, durante el día que reciben Metotrexate. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Débil en Contra	64	No se sugiere el uso de terapia combinada (AINEs, Paracetamol, opoides debiles, opiodes fuertes o neuromodulares)para el manejo del dolor, en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○**
Punto de buena práctica	☑	El manejo analgésico en los pacientes con Artritis Reumatoide sin control o para la mejoria del dolor con la terapia de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se debe individualizar teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales de la pirámide análgesica.

3.4.8 REFERENCIAS

















1. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. Ann Rheum Dis 2010; 69:638-643

2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et alt. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631-637

3. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S154-7.

4. Katchamart W, Johnson S, Lin HJL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis Care and Research. 2010;62(8):1128-43

5. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(4):894-8. Epub 2002/04/16.

6. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. Arthritis Rheum.62(12):3537-46. Epub 2010/08/20.

7. Davis JM, Matteson E. My treatment approach to rheumatoid arthritis. Mayo Clin Proc. 2012 Jul;87(7):659-73. doi: 10.1016

8. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. Ann Rheum Dis.69(4):638-43. Epub 2010/03/20.

9. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a















single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9430):263-9. Epub 2004/07/21.

10. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1443-9. Epub 2007/05/24.

11. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. Rheumatic diseases clinics of North America. 2009;35(4):745-57

12. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. J Rheumatol. 2007;34(8):1670-3. Epub 2007/07/06

13. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Saez I, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. Arthritis Rheum. 2008;59(1):32-41. Epub 2008/01/01.

14. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP, British Society for Rheumatology Biologics R. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford, England). 2006;45(12):1558-65. Epub 2006/05/18.

15. Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B, Group BS. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis. 2007;66(1):46-52. Epub 2006/12/13.











16. Vazquez I, Graell E, Gratacos J, Canete JD, Vinas O, Ercilla MG, et al. Prognostic markers of clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(2):231-8. Epub 2007/06/05.

17. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Ann Rheum Dis. 2004;63(6):675-80. Epub 2004/05/14.

18. Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, Blaauw AA, Schenk Y, Haanen HC, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. Ann Rheum Dis. 2005;64(1):38-43. Epub 2004/05/08.

19. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD006356. Epub 2007/01/27.

20. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):510-5. Epub 2014/01/08.

21. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. (4):CD008495. Epub 2010/04/16.

22. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(11):3381-90.











23. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. Ann Rheum Dis. Epub 2014/03/13.

24. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014, 73:492-509)

25. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008 Jan 15;148(2):124-34.

26. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1094-9.

27. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1989 Mar;16(3):313-20.

28. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1994;14(1):33-8.

29. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis. 2007 Nov;66(11):1443-9.

30. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been







unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):364-71.

31. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008 Jan;58(1):73-81.

32. Pandya S, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate twice weekly vs once weekly in rheumatoid arthritis: a pilot double-blind, controlled study. Rheumatol Int. 2002 May;22(1):1-4.

33. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev.5:CD000951. Epub 2013/06/04.

34. Jurgens MS, Jacobs JW, Bijlsma JW. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Aug;25(4):523-33. doi: 10.1016/

35. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003(1):CD002047. Epub 2003/01/22.

36. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000958. Epub 2000/05/05.

37. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4):CD001461. Epub 2000/10/18.

38. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000959. Epub 2000/05/05.

39. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD002048. DOI: 10.1002/14651858.CD002048.

40. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001157. DOI: 10.1002/14651858.CD001157.

41. Wells GA, Haguenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch V, Tugwell P, Peterson J. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD001083. DOI: 10.1002/14651858.CD001083.

42. Clark P, Tugwell P, Bennett KJ, Bombardier C, Shea B, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 4. Art. No.: CD000520. DOI: 10.1002/14651858.CD000520.

43. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Spooner C. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001460. DOI: 10.1002/14651858.CD001460.

44. Agarwal SK. Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: An Update for Managed Care Professionals. J Maneg car Pharm 2011;17(9-b)s14-s18)

45. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: An overview of Cochrane reviews. Sao Paulo Medical Journal. 2010;128(5):309-10.





46. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Meta-Analysis Review]. 2011(2):CD007649.

47. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD008341.

48. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Meta-Analysis Review]. 2010(7):CD008331.

49. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. (2):CD008794. Epub 2011/02/18.

50. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.

51. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JDPlacebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis.*N Engl J Med 2012; 367:495-50*

52. Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. Clinical rheumatology.33(2):165-73.

53. Lynch ME. The pharmacotherapy of chronic pain. Rheum Dis Clin N Am 34 (2008) 369–385)

54. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, Furst DE, Boers M, Danneskiold-Samsøe B, Rasmussen M, Christensen R. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-












reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheum. 2012 Nov;64(11):3511-21.

55. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database of Systematic Reviews. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011(11):CD008872.

56. Wienecke T, Gøtzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003789.

57. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev. [Review]. 2011(10):CD008886.







3.5 PREGUNTA 5: ¿CUÁL ES EL MANEJO MÁS EFECTIVO Y SEGURO EN LOS PACIENTES CON AR EN REMISIÓN?

3.5.1 INTRODUCCIÓN CLINICA

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la inflamación articular, deformidad, discapacidad funcional y disminución en la calidad de vida. Previamente al advenimiento de nuevas moléculas y esquemas terapéuticos, el objetivo del manejo de la AR era el lograr la baja actividad, hoy en día es posible alcanzar la remisión en etapas tempranas de la enfermedad. Logrando la remisión de la enfermedad se disminuye la inflamación articular, con disminución de la progresión radiológica y conservación de la funcionalidad[1].

3.5.2 EVIDENCIA CLÍNICA

3.5.2.1 Tiempo para considerar remisión de la enfermedad

Una revisión sistemática[1] de la literatura con puntaje AMSTAR 9/11, evaluó los factores pronóstico para alcanzar remisión en pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide diagnosticada según los ACR de 1987. Esta revisión solo incluyó estudios que realizaron la detección de los factores pronóstico mediante el ajuste de la confusión a través de modelamiento matemático (modelos multivariados). Se recuperaron 18 estudios de cohorte para un total de 12.119 participantes y el desenlace principal fue la remisión de la enfermedad definida mediante DAS_{44} o DAS_{28} (once estudios), el uso de





los criterios del Colegio Americano de Reumatología con la exclusión de criterios de temporalidad o fatiga (cuatro estudios) o bien, mediante la implementación de criterios clínicos y paraclínicos definidos por los autores (dos estudios) o a través del índice articular de Ritchie (un estudio).

Los estudios recuperados reportaron frecuencias de remisión entre el 5% y 53% con periodos de seguimiento de 3 meses a 5 años. Un estudio evaluó como factor pronóstico la adecuada respuesta mediante los criterios EULAR (clasificación de los pacientes de acuerdo a los cambios en el DAS282) durante un año en 425 participantes, encontrando que la adecuada respuesta con base en este criterio predijo de forma significativa la presencia de remisión durante los 4 años de seguimiento (β1 4.5, IC 95%: 3.2 a 7.03,4). Adicionalmente, otro estudio realizado en 105 participantes, encontró que la adecuada respuesta evaluada mediante los criterios de mejoría ACR 50 ó EULAR durante los primeros 6 meses fue un factor de buen pronóstico para estar en remisión de la enfermedad durante los dos años de seguimiento (OR ACR503.9, IC 95%: 1.1 a13.4; y OR EULAR6.2, IC 95%:1.6 a 24).

La calidad de la evidencia es baja por limitaciones en el riesgo de sesgos.

---

[1]β es el componente incremental que presenta una variable a estudio cuando está asociada a un desenlace de interés; cuando este valor es transformado (e^{β}), su interpretación corresponde al valor del estimador de asociación (3) - en el caso de una regresión logística, el OR- ajustado por otras variables de confusión. Para este caso, los autores reportaron el valor de la transformación, por lo que se recomienda que el valor arriba reportado se interprete como un OR.











3.5.2.2 Modificación (reducción) ó retiro del esquema del terapéutico en pacientes con artritis reumatoide establecida y temprana que alcanzan remisión

3.5.2.2.1 Artritis Reumatoide Establecida

Una revisión sistemática de la literatura[5], puntaje AMSTAR 8/11, evaluó la seguridad y la efectividad del retiro o del cambio (reducción) en el esquema terapéutico en pacientes con artritis reumatoide establecida mayor a 2 años y que presentaron remisión de la enfermedad.

Esta revisión sistemática no evaluó el momento para la modificación o el retiro del tratamiento aunque el periodo de tiempo para considerar el cambio en el esquema terapéutico osciló entre los seis meses[6] y los dos años[7] en los estudios incluidos. Se incluyeron seis ensayos clínicos controlados y tres series de casos, para un total de 503 y de 263 participantes respectivamente. El desenlace de interés fue la frecuencia de recaídas y el seguimiento promedio fue de 1 a 24 meses.

Con base en esta revisión sistemática y a partir de la información de los ensayos clínicos controlados, se pudo establecer que los participantes asignados a continuar con el esquema terapéutico presentaron una menor posibilidad de recaída cuando se compararon con aquellos asignados al retiro o a la reducción de la terapia con OR 0.31 (IC 95%: 0.16 a 0.57). Cuando se realizó un análisis de subgrupos acorde al tipo de intervención retiro versus modificación de la terapia, las conclusiones no cambiaron significativamente -datos no proporcionados por los autores.

La calidad de la evidencia fue alta.

3.5.2.2.2 Artritis Reumatoide Temprana

Un estudio observacional prospectivo[8] reportó la frecuencia de recaída, sus posibles predictores y la respuesta terapéutica posterior al reinicio del tratamiento en el interior de cuatro cohortes con 115 participantes que alcanzaron remisión y habían sido parte de un ensayo clínico controlado, el cual tuvo como propósito evaluar la efectividad y la seguridad de cuatro diferentes esquemas terapéuticos en pacientes con artritis reumatoide temprana[9].

De esta forma, los participantes de cada uno de los cuatro brazos pertenecientes al ensayo clínico controlado que completaron 2 años de seguimiento, que alcanzaron remisión (DAS_{44}menor a 1.6 por 6 meses o más) y que recibían FARMEs a dosis de mantenimiento fueron expuestos al ajuste y posterior retiro de la medicación para luego ser seguidos en el tiempo (5 años), con el ánimo de establecer la frecuencia de recaída, definida como un incremento en el $DAS_{44} \geq 1,6$.

Para dar respuesta a la pregunta clínica con respecto al manejo más efectivo y seguro en los pacientes con AR mayores de 16 años en remisión, presentamos los resultados en cada uno de los grupos a los cuales fueron asignados los participantes, en consideración que no recibieron los mismos esquemas terapéuticos.





3.5.2.2.2.1 Monoterapia secuencial

Los 31 pacientes que presentaron remisión en este brazo de tratamiento, recibieron una secuencia de Monoterapia con FARMEs no biológicos de la siguiente manera: Metotrexate 15mg, Metotrexate 25 mg, Sulfasalazina, Leflunomida, Metotrexate 25mg + Infliximab 3mg/kg. En este grupo, 14 (45.2%) pacientes continuaron en remisión durante los 5 años de seguimiento.

3.5.2.2.2.2 Terapia combinada paso a paso

Los 24 pacientes que presentaron remisión, fueron asignados a recibir como esquema de tratamiento: Metotrexate 15mg, Metotrexate 25 mg, Metotrexate + Sulfasalazina, Metotrexate + Sulfasalazina + Hidroxicloroquina, Metotrexate + Sulfasalazina + Hidroxicloroquina + Prednisolona, Metotrexate 25mg + Infliximab 3mg/kg. Al finalizar el seguimiento a 5 años, 14 (58.33%) pacientes continuaron en remisión sin tratamiento.

3.5.2.2.2.3 Combinación inicial con prednisona

En este grupo, 24 pacientes alcanzaron la remisión durante la fase experimental. El esquema terapéutico recibido consistió en: Metotrexate 7.5mg + Sulfasalazina + Prednisona, Metotrexate 25mg + Sulfasalazina + Prednisona, Metotrexate + Ciclosporina A + Prednisona, Metotrexate 25mg + Infliximab 3mg/kg. Al finalizar el










nuevo periodo de seguimiento, 10 (41.66%) pacientes continuaron en remisión sin tratamiento.

3.5.2.2.2.4 Combinación inicial con Infliximab

Este grupo de 36 pacientes alcanzaron criterios de remisión, recibiendo como esquema terapéutico: Metotrexate 15mg + Infliximab 3mg/kg, Metotrexate 25mg + Infliximab 3mg/kg. Al finalizar el segundo periodo de seguimiento, 21 (58.33%) pacientes continuaron en remisión.

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y en la precisión.

3.5.3 DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Luego de la revisión de la evidencia disponible relacionada al tratamiento en pacientes con AR mayores de 16 años que alcanzan la remisión sostenida de la enfermedad durante al menos 12 meses, el GDG encontró información que permite determinar que la relación riesgo/beneficio favorece la continuidad del tratamiento farmacológico para pacientes con la forma establecida de la enfermedad; sin embargo siempre debe individualizar a los pacientes en relación con los factores de mal pronóstico y su actividad para revalorarse el esquema de tratamiento, y tener en cuenta el mantenimiento o reducción de medicamentos para evitar reacciones adversas de los mismo. Para el grupo de pacientes con la forma establecida, la evidencia soporta la

reevaluación del tratamiento con miras de retirar o al menos reducir el esquema implementado. Los pacientes manifestaron la necesidad de ser informados adecuadamente de las diferentes fases de la enfermedad y su manejo, también les gustaría contar con apoyo psicológico. Estas acciones aumentan la adherencia al tratamiento. Varios pacientes han detenido los tratamientos por no sentir u observar mejoría inmediata y frente a los efectos secundarios de los medicamentos. Los pacientes solicitan claridad sobre los criterios de suspensión de un esquema de tratamiento. Estas consideraciones fueron tenidas en cuenta a la hora de emitir las recomendaciones por parte del GDG.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	65	Se sugiere identificar a los pacientes mayores de 16 años co Artritis Reumatoide que tengan durante un año una buen respuesta clínica mediante criterios EULAR, con el ánimo d re-evaluar el tratamiento proporcionado. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Fuerte a Favor	66	Se recomienda mantener el esquema terapéutico en los pacientes con Artritis Reumatoide establecida que presentan signos de remisión. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Débil a Favor	67	Se sugiere suspender la terapia farmacológica en los pacientes con Artritis Reumatoide temprana que alcancen remisión por más de 12 meses. **Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕OOO**

3.5.4 REFERENCIAS

1. Katchamart W, Johnson S, Lin HJL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis Care and Research. 2010;62(8):1128-43.

2. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. Rheumatic diseases clinics of North America. 2009;35(4):745-57.

3. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 14: Logistic regression. Crit Care. 2005 Feb;9(1):112-8.

4. Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, Blaauw AA, Schenk Y, Haanen HC, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. Ann Rheum Dis. 2005 Jan;64(1):38-43.

5. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). Annals of the Rheumatic Diseases. 2010(10):1823-6.

6. Ahern MJ, Hall ND, Case K, Maddison PJ. D-penicillamine withdrawal in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1984 Apr;43(2):213-7.

7. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. Lancet. 1996 Feb 10;347(8998):347-52.

8. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis. Feb;70(2):315-9.

9. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial







combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43):S-77-82.










3.6 PREGUNTA 6: ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS MÁS EFECTIVAS Y SEGURAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON AR?

3.6.1 EDUCACION A LOS PACIENTES

3.6.1.1 Introducción clínica

El curso de la artritis reumatoide es a menudo impredecible. Sus síntomas varían en cortos periodos de tiempo debido a las diferentes intensidades del dolor, discapacidad y los efectos del tratamiento. Por lo tanto los programas de educación para pacientes que les permiten entender mejor las diferentes situaciones a las que se pueden ver enfrentados, se han convertido en un complemento del tratamiento farmacológico y frecuentemente, suministran herramientas necesarias para la toma de decisiones que permiten controlar la enfermedad en un sentido más integral[1].

3.6.1.2 Evidencia clínica

3.6.1.2.1 Educación

Una revisión sistemática de la literatura[1], con puntaje AMSTAR 10/11, evalúo la efectividad de las intervenciones educativas para el tratamiento de los pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide. La intervención consistió en proporcionar instrucciones formales estructuradas para el manejo de los síntomas asociados con la

enfermedad mediante información, consejería o terapia comportamental. Se incluyeron 38 ensayos clínicos controlados, para un total de 1.809 participantes y los desenlaces de interés fueron la frecuencia de discapacidad, la actividad de la enfermedad, la valoración global del paciente y la magnitud del dolor y el seguimiento fue de 1 a 14 meses.

Cuando se comparó con no intervención, el uso de las diferentes estrategias educativas se asoció con una reducción en los niveles de discapacidad a corto plazo (a través del Health Assessment Questionnaire, HAQ con SMD 0.17; IC 95%: de 0.25 a 0.09) y con una mejoría en la valoración global del paciente a corto plazo (AIMS: escala de impacto de la artritis, SMD 0.28; IC 95%: de 0.49 a 0.07). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de la discapacidad a largo plazo (Health Assessment Questionnaire SMD -0.09; IC 95%: de 0.2 a -0.02), la valoración global del paciente a largo plazo (AIMS: escala de impacto de la artritis SMD -0.6; IC 95%: de -0.22 a 0.01) o en los niveles de dolor post-tratamiento a corto (escala visual análoga SMD -0.08, IC 95%: -0.16 a 0.0) o a largo plazo (escala visual análoga SMD -0.07, IC 95%: -0.19 a 0.05). No hubo diferencia en la actividad de la enfermedad a largo plazo (SMD -0.05, IC 95 -0.2 a 0.1). Los efectos adversos de la intervención no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el riesgo de sesgos.

3.6.1.2.2 Autocuidado

Una revisión sistemática de la literatura[2] con puntaje AMSTAR de 5/11 incluyó 19 ensayos clínicos controlados con 7.305 participantes en donde se evaluó la efectividad y seguridad de la implementación de programas de autocuidado como parte del tratamiento de los pacientes con patologías musculo-esqueléticas crónicas dolorosas (artritis reumatoide, osteoartritis, fibromialgia, dolor lumbar, cervical o del hombro) con más de 3 meses de sintomatología. Los programas de auto-cuidado integraron terapias sistemáticas y debían realizar énfasis en 8 elementos primordiales: auto-eficacia, auto-monitoria, metas pre-establecidas y plan de acción, toma de decisiones, solucionando problemas, auto-ajuste, acompañamiento entre el punto de vista de pacientes y profesiones de la salud y finalmente debía ser basado en la comunidad y cercano al hogar. La comparación de interés fue el tratamiento convencional y el seguimiento fue de 4 a 12 meses.

Comparado con el tratamiento habitual, los pacientes asignados a recibir instrucciones de auto-cuidado, experimentaron una menor intensidad del dolor a corto plazo y largo plazo (Escala visual análoga, DME 0.23, IC 95%: 0.36 a 0.1 y de 0.14, IC 95%: 0.23 a 0.04 para 4 y 8 meses, respectivamente) en comparación con el grupo asignado a recibir tratamiento habitual. Así mismo, el grupo de intervención presentó menores índices de discapacidad a 12 meses (HAQ, DM 0.17, IC 95%: 0.27 a 0.07). No se encontraron diferencias entre los grupos en términos de discapacidad a 4 meses (HAQ, DM -0.06, IC 95%: -0.17 a 0.05) o en la frecuencia de efectos adversos a la terapia (4% versus 1% de retiros en el grupo experimental y en el grupo control respectivamente, por incremento en el dolor posterior al ejercicio).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el riesgo de sesgos.





3.6.1.3 De la evidencia a la recomendación

Considerando la evidencia encontrada en el beneficio de las intervenciones en educación con relación a la enfermedad, seguimiento y políticas de tratamiento en artritis reumatoide, el comité de expertos y los pacientes consideraron la vital importancia de realizar esta intervención en el tratamiento de los pacientes con AR, a pesar de su falta de efecto a largo plazo en los estudios hasta ahora realizados. Al igual, a pesar de fuerza de la evidencia, las recomendaciones de autocuidado fueron consideradas por el grupo y en consenso estas dos intervenciones se calificaron como fuerte a favor

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	68	Se recomienda el uso de estrategias educativas para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
Fuerte a Favor	69	Se recomienda el uso de programas de Auto-cuidado para el manejo de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**

3.6.2 TERAPIA OCUPACIONAL

3.6.2.1 Introducción clínica

Los pacientes con artritis reumatoide muestran una reducción en las capacidades físicas en comparación con las personas sanas[3]. Los síntomas tales como dolor, fatiga,







rigidez y disminución de la fuerza muscular causan dificultades con las actividades de la vida cotidiana como laboral[1,2]. La asesoría para facilitar la realización de estas actividades y para superar las barreras físicas, mantener o mejorar las habilidades y compensar la disminución de la capacidad en el desempeño de sus ocupaciones es de vital importancia; éstas se buscan mediante el asesoramiento, la educación de protección de las articulaciones, la prescripción de ayudas técnicas y la provisión de férulas[3].

3.6.2.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática de la literatura[3] con puntaje AMSTAR 10/11, evalúo la efectividad y la seguridad de la terapia ocupacional en pacientes con artritis reumatoide. La Terapia Ocupacional fue considerada como completa cuando incluyó 6 tipos de intervenciones: entrenamiento en la función motora, entrenamiento de las habilidades, instrucción de protección articular, consejería, instrucción para el uso de dispositivos de asistencia y provisión de férulas. Los desenlaces de interés fueron la mejoría en la capacidad funcional, en los niveles de participación social y de dolor. El seguimiento fue a 12 semanas.

Esta revisión sistemática incluyó un ensayo clínico controlado que comparó la terapia ocupacional completa con tratamiento habitual en 101 participantes. A partir de este estudio se documentó, que los pacientes asignados a recibir terapia ocupacional completa, experimentaron un mayor incremento en su habilidad funcional (DME 0.49, IC 95%: 0.89 a 0.1) en comparación con el grupo control, sin que esto se acompañase





de diferencias estadísticamente significativas en términos de los niveles de dolor (IRGL, DME 0.17, IC 95%: de -0.41 a 0.76).

Dos ensayos clínicos aleatorizados incluidos en esta revisión sistemática, reclutaron 121 participantes con el ánimo de comparar la efectividad de proporcionar instrucciones de protección articular comparado con la educación estándar en términos de la habilidad funcional posterior a la terapia. Los dos estudios de alta calidad mostraron beneficio en la habilidad funcional con la instrucción para la habilidad funcional (JPBA, DM -0.98 IC 95%: de -0.6 a -1.36). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el riesgo de sesgo de publicación.

3.6.2.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de discutir la evidencia encontrada con relación a la terapia ocupacional en pacientes con artritis reumatoide, se discutió entre el grupo de expertos y pacientes, considerando que la implementación de terapia ocupacional puede mejorar la capacidad funcional, que le permiten al individuo una participación e integración en su entorno. Por lo cual se dio una recomendación fuerte a favor, al igual que la utilización de dispositivos de protección articular

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	70	Se recomienda el uso de la Terapia Ocupacional para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**







Fuerte a Favor	71	Se recomienda la educación en protección articular en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**

3.6.3 FÉRULAS Y ORTESIS

3.6.3.1 Introducción clínica

El uso de dispositivo médico diseñados para apoyar, alinear, inmovilizar, prevenir o corregir la deformidad, ayudar a los músculos débiles, o mejorar la función, buscan mejorar la intensidad del dolor en pacientes con AR, la prevención de las contracturas y/o provisión de estabilidad de la articulación[4].

3.6.3.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática de la literatura[4], puntaje AMSTAR de 9/11, evalúo la efectividad y la seguridad del uso de férulas y órtesis en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide. Dentro de las intervenciones evaluadas se incluyeron el uso de férulas de mano en reposo, el uso de soportes de muñeca, las férulas para los dedos, zapatos e insertos para zapatos. Los desenlaces de interés fueron el alivio del dolor, la disminución del edema, la prevención de la deformidad y el impacto en la fuerza, movilidad y función articular. Se incluyeron 12 estudios (ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados) con un total de 449 participantes. El seguimiento fue de 1 a 6 meses.







Dada la heterogeneidad sustancial entre los estudios, no fue posible generar un estimador puntual. Un ensayo clínico controlado en pacientes con artritis reumatoide comparó el uso de guanteletes de muñeca durante el trabajo con tratamiento habitual en 38 participantes. Este estudio documentó, que el uso de guanteletes disminuyó la fuerza de agarre en la mano no dominante en comparación con los pacientes no asignados a recibir la intervención (DM -29.1 mm Hg, IC 95%: de -54.0 a -4.2) sin encontrar diferencias en otros resultados funcionales.

Por otra parte, un ensayo clínico controlado evaluó la efectividad del uso de las férulas en la muñeca durante el reposo en pacientes con artritis reumatoide. Este estudio encontró que los pacientes asignados a recibir al intervención experimentaron una mayor satisfacción con el tratamiento recibido en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento habitual con RR 5.5 (IC 95%: de 2.1 a 14.5) sin que esto se viese reflejado en términos de diferencias significativas en la fuerza de agarre a 6 meses (DM mm Hg 1.74, IC 95%: -6.36 a 9.83).

Con respecto al uso de zapatos con profundidad adicional, un ensayo clínico controlado con 30 participantes comparó la efectividad de esta intervención en términos del desempeño y el dolor referido por los usuarios durante el uso de este aditamento. Al interior de este estudio se halló que los pacientes que recibieron zapatos con profundidad adicional presentaron un mejor desempeño en salud (HAQ DM -0.2, IC 95%: -0.35 a -0.05) y una mayor reducción en el dolor al caminar cuando se compararon con los participantes asignados a utilizar zapatos regulares (escala visual análoga DM -18.7, IC 95%: -28.5 a -8.9 mm). Finalmente, otro ensayo clínico comparó la efectividad del uso adicional de plantillas semirrígidas en 48 participantes con artritis reumatoide que utilizaban zapatos con profundidad adicional. Este estudio documentó, que los
















pacientes que utilizaron adicionalmente estas plantillas, experimentaron una mayor disminución en el dolor durante la marcha (escala visual análoga DM -1.9, IC 95%: -3.3 a -0.5 en escala de 0 a 10) en comparación con aquellos participantes que solamente usaban zapatos con profundidad adicional. Los efectos adversos de la intervención no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión.

3.6.3.3 De la evidencia a la recomendación

En relación a la utilización de dispositivos médicos, la evidencia encontrada para el uso de órtesis y férulas, mostró una heterogeneidad de los estudios, algunos estudios puntuales evidencian efectividad a favor del uso de férulas de muñeca en reposo, plantillas semirrígidas y zapatos de profundidad adicional; por otra parte, no se encuentra evidencia que soporte la utilidad del uso de guanteletes de muñeca. Esta evidencia fue discutida con el grupo de clínicos expertos que integrando la experiencia clínica y el gusto de los pacientes, consideraron descartar las recomendación del uso de guanteletes de muñeca y confirmar el uso de férulas de reposo de muñeca y plantillas semirrígidas (como fuerte a favor).

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte en Contra	72	No se recomienda el uso de guanteletes de muñeca durante el trabajo, en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Fuerte a Favor	73	Se recomienda el uso de férulas para la muñeca durante el reposo, para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide.










Fuerte a Favor		**Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**
	74	Se recomienda el uso de plantillas semirígidas y de zapatos con profundidad adicional para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**

3.6.4 EJERCICIO

3.6.4.1 Introducción clínica

En las patologías crónicas, el inicio de una práctica de rehabilitación temprana debe propenderse para evitar discapacidad futura y mantener la funcionalidad del paciente, Los programas de tratamiento con ejercicios dinámicos se entiende como las actividades con suficiente intensidad, duración y frecuencia para mejorar la resistencia o la fuerza muscular. El ejercicio puede ser cualquier actividad que mejora la condición física[1]. El ejercicio acuático utiliza los principios de la hidrostática e hidrodinámica para crear desafíos que promueven la salud a través del ejercicio en el agua. Se cree que los beneficios de ejercicio acuático son el resultado de las características únicas del agua, incluyendo calor que reduce el dolor y el espasmo muscular, la flotabilidad que disminuye la carga de las articulaciones, la resistencia al movimiento a través de la turbulencia y la presión hidrostática desde todas las direcciones que aplica a un objeto sumergido a una profundidad dada[2].

3.6.4.2 Evidencia clínica

3.6.4.2.1 Ejercicio dinámico

Una revisión sistemática de la literatura[5] con puntaje AMSTAR 10/11, evalúo la efectividad y seguridad de los programas de ejercicio dinámico (Definido como un ejercicio con suficiente intensidad, duración y frecuencia para mejorar la capacidad aeróbica y/o el fortalecimiento muscular) en pacientes mayores de 18 años, con artritis reumatoide clásica definida por criterios ACR 1987.

Dos estudios incluidos en esta revisión sistemática, compararon el entrenamiento de capacidad aeróbica basado en tierra, con el ejercicio isométrico o no ejercicio en 66 participantes, con el objeto de establecer el impacto de esta intervención sobre la habilidad funcional a las 12 semanas. Este estudio falló en encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos posterior a la intervención (AIMS con DME 0.03, IC 95%: -0.46 a 0.51).

Otros dos ensayos clínicos controlados evaluaron el entrenamiento en capacidad aeróbica basado en tierra y el fortalecimiento muscular con ejercicios isométricos o el no ejercicio (74 participantes). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de la habilidad funcional medida a las 12 semanas (HAQ o índice de Friess, DME -0.4, IC 95%: -0.86 a 0.06), en la actividad de la enfermedad a largo plazo (DME-0.16, IC 95%: -0.39 a 0.06) ni en la progresión radiográfica de la enfermedad a 24 meses (puntaje Larsen DME-0.15, IC 95%: - 0.37 a 0.08). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión.

3.6.4.2.2 Ejercicio acuático

Una revisión sistemática de la literatura[6] con puntaje de AMSTAR de 6/11, evalúo la efectividad y seguridad del ejercicio en el agua comparado con el ejercicio en tierra, para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. La revisión identificó 8 ensayos clínicos controlados para un total de 422 pacientes. El seguimiento fue de 6 a 18 semanas y los desenlaces de interés fueron el nivel funcional, índices agrupados y los efectos adversos de la intervención. Cuando los índices comprendieron múltiples dominios de salud, los puntajes más altos indicaron un mejor estado de salud.

De esta forma se pudo documentar que los pacientes asignados a ejercicio en agua no experimentaron un mayor nivel funcional posterior al tratamiento (cuestionario AIMS, DME -0.07, IC 95%: de -0.26 a 0.12), al igual que tampoco en los índices que incluyen múltiples dominios de salud, donde el puntaje mayor indicaba un mejor estado de salud (DME de 0.19, IC 95%: de -0.19 a 0.56) o en el número de retiros durante la terapia (26% en tierra versus 20% ejercicio acuático). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la aplicabilidad.

3.6.4.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de revisar la evidencia disponible en relación a las intervenciones de rehabilitación física basas en ejercicio aeróbico, el grupo sometió a consideración la evidencia entre expertos clínicos y pacientes quienes estuvieron de acuerdo en que en

pacientes con artritis reumatoide en remisión o actividad baja, sin contraindicaciones para los mismo, el inicio temprano del mismo ayuda a la conservación funcional y de la reserva cardiovascular, que en enfermedades crónicas inflamatorias su reducción, tiene un incremento en el riesgo cardiovascular. Por esto se considera que el ejercicio a pesar de no demostrar mejoría en la funcionalidad, ni en el curso de la enfermedad, es una importante herramienta para controlar el riesgo cardiovascular y promover los estilos de vida saludables. Tomando en cuenta lo anterior e independientemente de los resultados de la búsqueda, se decide concluir con que el ejercicio debe tomarse como un punto de buena práctica.

Recomendación	No.	Resumen
Punto de buena practica	☑	En los pacientes con Artritis Reumatoide que se encuentren en remisión de la inflamación articular y que no tengan ningún tipo de contraindicación, el entrenamiento en capacidad aeróbica en tierra y el ejercicio en agua puede considerarse como parte del programa de tratamiento del paciente.

3.6.5 ESTRATEGIAS DE EJERCICIO EN EL PERIOPERATORIO DE CIRUGIA DE REEMPLAZO DE RODILLAS

3.6.5.1 Introducción clínica

La cirugía de reemplazo de rodilla es común para el manejo de la artritis y osteoartritis secundaria a la enfermedad, pero puede causar rigidez articular, con la limitación funcional secundaria, por lo cual el inicio de terapia con movilización pasiva de la articulación tiene por objeto prevenir la inmovilidad y la rigidez articular

postoperatoria, conservando la funcionalidad articular; su temprana instauración es también importante pues ofrece mejores resultados funcionales[7].

3.6.5.2 Evidencia clínica

3.6.5.2.1 Movimiento pasivo continuo

Una revisión sistemática de la literatura[7] con puntaje AMSTAR 9/11, recuperó 20 ensayos clínicos controlados con 1.335 pacientes, en donde se evaluó la efectividad y la seguridad del movimiento pasivo continuo de la rodilla en pacientes con artritis reumatoide durante el postoperatorio de artroplastia total. Esta terapia se realiza con un dispositivo externo motorizado que moviliza pasivamente la articulación en un arco de movimiento predefinido, con el objeto de prevenir la inmovilidad y la rigidez articular postoperatoria.

De esta forma, se comparó la movilización pasiva con el tratamiento habitual, siendo los desenlaces de interés, el grado de flexión pasiva y actividad de la articulación al igual que la frecuencia de participantes que requieran movilización articular bajo anestesia posterior a la terapia. El seguimiento fue de 0 a 6 meses.

De los estudios recuperados al interior de esta revisión sistemática, nueve de ellos evaluaron el grado de flexión pasiva de la rodilla a 6 semanas documentando que los pacientes que fueron asignados a la intervención experimentaron un mayor grado de movilidad articular en comparación con el grupo control (DM 2.46 grados, IC 95%: 0.39

a 4.52) sin que esta diferencia se mantuviera posterior a 6 meses de la terapia (DM 0.06 grados, IC 95%: -2.22 a 2.35).

Por otra parte, dos estudios no encontraron una mejor flexión activa de la rodilla a corto plazo, pero sí a largo plazo en los pacientes asignados a recibir movimiento pasivo continuo (DM 3.08 grados, IC 95%: -0.1 a 6.25; DM 4.86 grados, IC 95%: 2.83 a 6.89 para 6 semanas y 6 meses, respectivamente). Finalmente, hubo una reducción significativa con respecto al número de participantes que requirieron movilización articular bajo anestesia posterior a 6 semanas de la terapia (RR 0.15, IC 95%: 0.03 a 0.7). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión.

3.6.5.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de realizar la búsqueda de la mejor evidencia disponible en la realización de terapia física posoperatoria en reemplazo articular en pacientes con AR, se consideró que el nivel de evidencia y los desenlaces obtenidos junto a la experiencia clínica y a las preferencias de los pacientes, esta intervención ayuda a prevenir la incapacidad y disfuncionalidad secundaria a los procedimientos.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	75	Se recomienda el uso del movimiento pasivo continuo en pacientes con Artritis Reumatoide durante el postoperatorio de remplazo total de rodilla. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**

3.6.6 INTERVENCIONES CON MEDIOS FÍSICOS

3.6.6.1 Introducción clínica

Dentro de los programas de rehabilitación y terapias coadyuvantes para el manejo de artritis reumatoide, existen varias intervenciones como la acupuntura que ayuda para aliviar el dolor[8,9]. Una alternativa a la acupuntura convencional es aquella aplicada con corriente eléctrica (electro acupuntura), llevando a liberación de sustancias que causan analgesia y la modulación de la tensión[8]. El objetivo central de la intervención terapéutica para los pacientes con artritis reumatoide es reducir al mínimo la pérdida de la movilidad y la función de la articulación mediante el control del proceso inflamatorio y mejorar el rendimiento muscular. Sin embargo, el movimiento articular es normalmente doloroso en estos pacientes y a menudo son incapaces de generar el nivel de la fuerza suficiente para aumentar la contracción y resistencia del músculo. La estimulación eléctrica proporciona una solución a este importante problema clínico[10]. Por otro lado, los métodos terapéuticos principales en la administración de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), también ayudan a disminuir el dolor y la sensibilidad de las articulaciones[9].

3.6.6.2 Evidencia clínica





3.6.6.2.1 Acupuntura – Electro acupuntura

En una revisión sistemática de la literatura[8] con puntaje AMSTAR de 7/11, se evalúo la efectividad y la seguridad de la acupuntura o electro acupuntura comparada con placebo en adultos con artritis reumatoide establecida. La acupuntura es una técnica basada en la práctica médica tradicional china, en la cual se utilizan agujas insertadas en puntos específicos del cuerpo, que representan concentración de energía. En la electro acupuntura se agrega corriente eléctrica.

Esta revisión sistemática identificó dos ensayos clínicos controlados con un total de 84 participantes y con un seguimiento de 5 semanas a 4 meses. Uno de los ensayos clínicos aleatorizados, con diseño cruzado (cross over), comparaba la acupuntura contra placebo (las guías para las agujas fueron colocadas en la piel sin presión y sin ser insertadas), durante 5 semanas. El otro estudio fue un ensayo clínico aleatorizado en paralelo, comparando electro acupuntura con placebo.

El primer estudio (diseño cruzado) comparó en 55 pacientes el uso de la acupuntura con el placebo en términos del dolor referido posterior a la terapia. Luego de cinco semanas de tratamiento, este estudio falló en demostrar que los pacientes asignados a recibir acupuntura presentaran una menor intensidad del dolor o una menor actividad de la enfermedad, en comparación con el grupo asignado a placebo (dolor por Escala Visual Análoga de 0 a 100, con DM -7, IC 95%: -14.4 a 0.4 y DAS modificado con DM de -0.1, IC 95%: -1.3 a 1.1). Por su parte, el segundo ensayo clínico con 20 participantes y con seguimiento a 4 meses, documentó que el uso de la electro-acupuntura redujo de forma estadísticamente significativa el dolor articular en la rodilla (dolor por Escala







Visual Análoga de 0 a 100 con DM -0.2, IC 95%: -0.36 a -0.04). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y en el riesgo de sesgos.

3.6.6.2.2 TENS en la mano

Una revisión sistemática de la literatura[9] con puntaje AMSTAR 7/11, evalúo la efectividad y la seguridad del uso de TENS para el tratamiento de artritis reumatoide de la mano. La TENS es una forma de electro-analgesia, que busca controlar el dolor. La estimulación eléctrica de las unidades de TENS puede variar en la intensidad, duración y frecuencia. Hay varios métodos de aplicación de TENS. Los TENS convencionales (C-TENS) proveen una frecuencia de estimulación alta (40-150Hz) y con baja intensidad utilizando una corriente de 10-30mA. Los TENS similares a la acupuntura (AL-TENS), proveen una baja frecuencia (1-10Hz) con alta intensidad, muy próxima al límite de tolerancia del paciente.

En esta revisión sistemática se incluyeron tres ensayos clínicos controlados aleatorizados e involucraron 78 participantes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y/o radiológico de artritis reumatoide de la mano. De esta forma, la intervención de interés fue el uso de cualquier tipo de TENS en comparación con placebo. Los desenlaces evaluados fueron severidad del dolor, la valoración global por el paciente y por el médico, el estado funcional, la movilidad y la fuerza. El seguimiento fue de 1 a 21 días.

Con base en esta revisión sistemática, se pudo establecer que cuando se comparó el uso de TENS con acupuntura frente a placebo, los pacientes que recibieron la intervención, experimentaron una mayor mejoría en el dolor en reposo comparados con los pacientes asignados a placebo (Escala Visual de Dolor con DM de -59.5mm, IC 95%: -76.6 a -59.5). No se encontraron diferencias en cuanto a dolor referido con el agarre (Escala Visual de Dolor con DM -12, IC 95%: -29.9 a 5.9). Cuando se comparó el uso TENS convencional contra placebo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al dolor referido durante el reposo (Escala Visual de Dolor con DM -0.2, IC 95%: -4.05 a 3.65) o del dolor con el agarre (Escala Visual de Dolor con DM 0.7, IC 95%: -4.11 a 5.51). Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar el uso de TENS convencional contra TENS con acupuntura, en la proporción de pacientes que presentaron mejoría clínica evaluada mediante la aplicación de la prueba de carga con OR 6.43 (IC 95%: 0.67 a 61.47). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y en el riesgo de sesgos.

3.6.6.2.3 Estimulación eléctrica

Una revisión sistemática de la literatura[10] con puntaje AMSTAR 9/11, analizó la efectividad y la seguridad de la estimulación eléctrica en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide que exhiben compromiso de las articulaciones metacarpo-falángicas de la mano dominante (subluxación volar, desviación cubital y atrofia difusa del primer interóseo). La estimulación eléctrica busca mejorar la fuerza muscular mediante su aplicación en un punto motor del músculo, reclutando unidades motoras

que no son activadas en el momento de un reclutamiento voluntario. Esta revisión sistemática evaluó la función de la mano y del primer interóseo dorsal posterior a la terapia.

Se identificó un ensayo clínico controlado que comparó la estimulación eléctrica fija (10Hz) versus no tratamiento en 9 participantes. Con base en este estudio, se documentó que los pacientes asignados a recibir la estimulación eléctrica presentaron una mejor resistencia a la fatiga del primer interóseo dorsal durante la contracción sostenida máxima (DM 19, IC 95%: 10.7 a 27.3, evaluado a 10 semanas) sin que esto se viera reflejado en una mayor fuerza de agarre (DM 4.0, IC 95%: de -5.7 a 13.7).

Cuando se comparó la estimulación eléctrica modelada (patterned) frente a no tratamiento, no se documentó una mejor fuerza de agarre (DM 458, IC 95%: 309.8 a 606.2 evaluada a 10 semanas) pero sí en la resistencia a la fatiga del primer interóseo dorsal durante contracción sostenida (DM 316 IC 95%: de 224.7 a 407.2 evaluada a las 10 semanas) entre los pacientes que recibieron la intervención. Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y en el riesgo de sesgos.

3.6.6.2.4 Terapia laser de bajo nivel

En una revisión sistemática de la literatura[11] con puntaje AMSTAR 7/11, evalúo la efectividad y la seguridad de la terapia laser de bajo nivel (Clases I, II y III) en pacientes

con Artritis Reumatoide. La terapia laser de bajo nivel consta de una fuente de luz extremamente pura con una longitud de onda uniforme; su efecto no es térmico sino relacionado con las posibles reacciones fotoquímicas a nivel celular. En esta revisión sistemática se identificaron 6 ensayos clínicos controlados para un total de 221 participantes, en donde esta terapia se comparó con el placebo. El seguimiento promedio fue de 10 a 20 semanas.

Cuando los pacientes fueron asignados a recibir terapia laser, se encontró que estos experimentaron una mayor reducción en el dolor (Escala Visual de Dolor con DM 1.1, IC 95%: 1.82 a 0.39, evaluado a 10 semanas) al igual que una menor duración en la rigidez matutina a las 10 semanas (DM 27 minutos, IC 95%: de 52 a 3). Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en el dolor evaluado a las 20 semanas (DM 0.06 mayor, IC 95%: 1.24 menor a 1.36 mayor) ni en la duración de la rigidez matutina al finalizar el seguimiento (DM 12.16 min, IC 95%: -31 a 55.31, evaluado a 20 semanas) ni en del estado de salud al finalizar el tratamiento (HAQ 0.93 mayor, IC 95%:-2.01 menor a 3.87 mayor, evaluado a las 10 semanas) ni al finalizar el estudio (HAQ 1.1, IC 95%: -2.8 a 4.99). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y en el riesgo de sesgos.

3.6.6.2.5 Ultrasonido terapéutico

El ultrasonido podría tener efectos terapéuticos al inducir un aumento de la temperatura intratisular cuando se usa en modo continuo. Este efecto térmico probablemente reduciría la actividad del huso muscular con el consecuente decremento del espasmo muscular y del dolor[12].

Una revisión sistemática de la literatura[12] puntaje AMSTAR de 8/11 evalúo la efectividad y la seguridad del ultrasonido terapéutico en pacientes con artritis reumatoide (dos ensayos clínicos controlados, 80 pacientes). Los desenlaces evaluados fueron la magnitud del dolor y del edema articular, la valoración global del paciente y del médico, el estado funcional, la movilidad y la fuerza.

Esta revisión sistemática, recuperó un estudio en donde se comparó el uso del ultrasonido terapéutico en la mano frente al placebo. Este estudio encontró que los pacientes asignados al brazo de ultrasonido, experimentaron una mayor fuerza del agarre (DM 28.07 mm Hg, IC 95%: 13.37 a 42.77) y una menor duración de la rigidez matutina (DM 28.54 minutos, IC 95%: 0.18 a 56.9) al término de 10 semanas, sin que esto se viera reflejado en el decremento del número de articulaciones dolorosas (DM 1.2, IC 95%: 0.45 a 1.95). Otro estudio comparó el ultrasonido terapéutico con la aplicación de cera en las manos para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Este estudio falló en encontrar diferencias estadísticamente significativas en la actividad de la enfermedad entre los grupos (DM -0.2, IC 95%: -1.21 a 0.81, evaluado a 3 semanas). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y la aplicacibilidad.





3.6.6.2.6 Termoterapia

La termoterapia se ha sugerido como una intervención potencialmente beneficiosa para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Esta intervención incluye la administración de calor y el frío en diferente intensidad.

Una revisión sistemática de la literatura[13] con puntaje AMSTAR 8/11, evalúo la efectividad y la seguridad de la termoterapia para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Se incluyeron diferentes formas de calor como paquetes tibios, baños de cera en parafina, así como administración de crioterapia con paquetes de hielo o de gel frío. Esta revisión sistemática evaluó los efectos de la intervención sobre el dolor, la fuerza de agarre y la actividad de la enfermedad.

Al interior de esta revisión sistemática, se comparó la administración de termoterapia mediante el uso de calor contra el uso de paquetes fríos, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos del dolor referido posterior a 3 semanas de tratamiento (Cuestionario McGill DM-1.2, IC 95%: de -7.59 a 5.19). Por otra parte, cuando se comparó la termoterapia junto con el ejercicio articular en la mano contra ejercicio solo, los pacientes asignados a recibir terapia combinada reportaron una menor fuerza de agarre en la mano dominante al término de 4 semanas que los pacientes del brazo de solo ejercicio (mm Hg DM -47, IC 95%: de -92.38 a -1.62). Finalmente, cuando se comparó al baño farádico con placebo, se documentó una menor actividad de la enfermedad, entre los participantes asignados al grupo de termoterapia (Puntaje de actividad de la enfermedad DM -1.3, IC 95%: -2.51 a -0.09). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.







La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión de los resultados

3.6.6.2.7 Balneoterapia

La balneoterapia incluye los baños en agua y la terapia spa e involucra frecuentemente el uso de agua mineral o térmica. Se cree que tiene un beneficio potencial para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide, al disminuir el dolor y atenuar el efecto de la gravedad sobre la articulación comprometida.

Una revisión sistemática de la literatura[14], con puntaje AMSTAR 7/11, evalúo la efectividad y la seguridad de la balneoterapia en pacientes con artritis reumatoide establecida e incluyó 7 ensayos clínicos aleatorizados con 412 participantes que compararon el uso de la balneoterapia (los baños en: agua, agua mineral, agua sulfurada, agua del mar muerto o con cualquier tipo de mineral adicional) frente a cualquier otra intervención o con el tratamiento habitual.

Cuando se comparó la balneoterapia con el ejercicio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al dolor referido, medido con AIMS2, siendo mejor los valores más bajos (diferencia media 0.7, IC 95%: de -0.32 a 1.72) o la fuerza de agarre (DM -11.3 IC 95%: de -46.4 a 23.8). Tampoco se encontraron diferencias para estos mismos desenlaces, cuando se comparó la balneoterapia con la relajación (DM -0.2, IC 95%: de -1.28 a 0.88, medida con AIMS2 y DM -10.7 mm Hg, IC 95%: de -37.4 a 16.0, respectivamente). Finalmente, cuando se comparó la balneoterapia con el tratamiento farmacológico con ciclosporina A, los pacientes asignados a recibir balneoterapia reportaron una mayor probabilidad de presentar

mejoría a los 8 semanas posteriores a la terapia que los pacientes pertenecientes al brazo de ciclosporina A con RR de 2.35 (IC 95%: 1.44 a 3.83), sin que esto se viera reflejado en el dolor (Escala Visual de Dolor 0 a 100) reportado al término del tratamiento (DM 9.64, IC 95%: de -1.66 a 20.94) o en la duración de la rigidez matutina a las 8 semanas de tratamiento (DM 19.8 minutos, IC 95%: de -0.44 a 40.1). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y la aplicabilidad.

3.6.6.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de realizar la búsqueda en relación a las técnica de rehabilitación con medios físicos, la evidencia encontrada al respecto, mostró que la terapia con acupuntura o electro acupuntura en particular tiene pocos estudios, pero considerando la experiencia de los clínicos y la preferencia de los pacientes que hacen referencia a la mejoría en dolor y recuperación de funcionalidad se generó una recomendación favorable. Con relación al uso de ultrasonido terapéutico se evidencia mejoría en espasmo muscular y del dolor, por lo cual se dejo fuerte a favor para control de dolor.

Así mismo, la utilización de TENS se discutió la evidencia de mejoría de dolor, con gran aceptación por parte del grupo de pacientes, por lo cual se dejo como débil a favor dado su bajo nivel de evidencia en los estudios evaluados, al igual que la estimulación eléctrica fija y modelada y la terapia láser para el tratamiento del dolor, teniendo la premisa de pobre evidencia a favor en control de actividad inflamatoria, se dejó con este mismo nivel de recomendación. Por último, no se consideró el uso de cera en las





manos como una alternativa terapéutica analgésica, dado el bajo nivel de evidencia y reacciones contradictorias en el curso de AR. En relación al uso de calor o de crioterapia, con resultados contradictorios, pero dado los gustos de los pacientes se decidió dejar como débil a favor. En resumen la mayoría de estas intervenciones fueron calificadas considerando la tendencia a mejoría del dolor y no en inflamación y fueron tenidas en cuenta las preferencias de pacientes con los conceptos emitidos en relación a un beneficio con estas intervenciones.

Recomendación	No.	Resumen
Débil en Contra	76	No se sugiere el uso de la acupuntura para el tratamiento de la actividad inflamatoria articular en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	77	Se sugiere el uso de la electroacupuntura para disminuir el dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	78	Se sugiere el uso de TENS con acupuntura en la mano para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	79	Se sugiere el uso de la estimulación eléctrica fija y modelada para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide con compromiso de la mano. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Débil a Favor	80	Se sugiere el uso de la terapia laser de bajo nivel (clases I, II y III) para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO**
Fuerte a Favor	81	Se recomienda el uso del ultrasonido terapéutico en la mano como parte del tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕O**










Débil en Contra	82	No se sugiere la utilización de cera en las manos como una alternativa terapeutica analgésica en pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Débil a Favor	83	Se sugiere el uso de la termoterapia para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**

3.6.7 TERAPIA HERBAL

3.6.7.1 Introducción clínica

Las intervenciones con hierbas medicinales se definen como cualquier preparación de plantas (completas, polvo, extracto, mezcla estandarizada) utilizada con fines medicinales[15]. Históricamente se han utilizado muchos tratamientos a base de hierbas para la artritis reumatoide. En su mayoría los productos medicinales a base de hierbas utilizados por vía oral tienen un mecanismo amplio de acción, como se ha mostrado en estudios in vitro[15]. Recientemente se resumieron los estudios in vitro para la mayoría de estos productos medicinales a base de hierbas. Los productos medicinales a base de hierbas pueden tener una mayor o menor participación en la inhibición de la ciclooxigenasa-1 ó 2, la lipooxigenasa y las enzimas que participan en la destrucción del cartílago, como la elastasa y la hialuronidasa[15].

3.6.7.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática de la literatura[15], con puntaje AMSTAR 8/11, evalúo la efectividad y la seguridad de las terapias herbales, en pacientes con artritis reumatoide diagnosticada por criterios ACR. Cuando se comparó el uso del ácido gama linolénico contenido en Onagra, borraja o en el aceite de semilla de grosella negra frente al placebo (3 ensayos clínicos controlados, 82 participantes), se encontró que los pacientes asignados a recibir la intervención, experimentaron una mayor reducción en el dolor articular (DM -32.8 escala de 0 a 100, IC 95%: - 56.2 a -9.4) al igual que un menor índice de discapacidad (DM - 15.7 menor, IC 95%: -27.1 a -4.4) medida con la escala de puntaje HAQ en 41 participantes, cuando se comparó frente al placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de efectos adversos secundarios a la terapia con RR de 4.24 (IC 95%: 0.78 a 22.99).La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y riesgo de sesgos.

3.6.7.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de evaluar la evidencia encontrada de las intervenciones en medicina herbal, el grupo de expertos consideró que las formas tópicas generan un alivio en el dolor y adicionalmente, considerando la preferencia de los pacientes, por el alivio en rigidez y tensión articular con estas intervenciones, la recomendación dada fue débil a favor para control de dolor no para el control en actividad y no en forma sistémica

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	84	Se sugiere el uso de Onagra, borraja, aceite de semilla de grosella negra (Evening Primerose, borage, blackcurrant seed oil) conteniendo Acido Gama linolenico en pacientes con Artritis Reumatoide.

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○

3.6.8 OTRAS TERAPIAS

3.6.8.1 Introducción clínica

El Tai Chi, también llamado "Tai Chi Chuan" es un arte marcial tradicional Chino, combina la respiración profunda y la relajación con movimientos lentos y suaves[16]. En las personas mayores, el Tai Chi ha demostrado reducir el estrés, aumentar la fuerza muscular en la parte inferior del cuerpo y mejorar el equilibrio, la postura y la movilidad. Se presume que el Tai Chi podría proporcionar los mismos beneficios para las personas con artritis reumatoide[16]. El yoga es una intervención que utiliza la mente y cuerpo. Fue originada en la filosofía hindú e incluye prácticas espirituales y físicas con secuencias diferentes de posturas, respiración, concentración mental y meditación durante sesiones de 1 a 2 horas. A pesar de algunas limitaciones, existen pruebas de que el yoga puede ser útil para varios trastornos asociados al dolor[17]. La Moxibustión es una medicina tradicional oriental, que utiliza el calor generado por preparaciones herbales a altas temperaturas y que contienen Artemisia vulgaris para estimular puntos de acupuntura y ha sido promovida como tratamiento de condiciones reumáticas múltiples[18]; con frecuencia ha sido promovida como un tratamiento para las enfermedades reumáticas, incluyendo la tensión muscular, artrosis, dolor en el hombro, el cuello, la espalda, dolor post-laminectomía, dolor de cicatrices quirúrgicas, poliartritis inflamatoria, fibromialgia y artritis reumatoide[18].

3.6.8.2 Evidencia clínica

3.6.8.2.1 Tai Chi

Una revisión sistemática de la literatura[16] puntaje AMSTAR 10/11, evalúo la efectividad y seguridad del Tai Chi para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. El Tai Chi (Chuan) es un arte marcial tradicional Chino, que combina ejercicios de respiración y promueve las posturas adecuadas entre otras propiedades, a las cuales se han atribuido efectos benéficos en la salud.

La revisión incluyó cuatro ensayos clínicos aleatorizados con 206 participantes. Cuando se comparó Tai Chi frente a tratamiento habitual (no realizarlo) en 33 pacientes, se documentó un mayor rango en los movimientos articulares del tobillo (DM 24 grados, IC 95%: de 3.3 a 44.7 grados) y en la flexión de la extremidad inferior (DM 34 grados, IC 95%: de 10.79 a 57.21) en los pacientes que recibieron la intervención. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en términos de la frecuencia de recuperación global evaluada por el paciente con RR de 0.94 (IC 95%: 0.47 a 1.87) al igual que tampoco en la valoración funcional (DM 0.01, IC 95%: de -2.94 a 2.97, medida con una encuesta auto administrada de 20 ítems). Una menor proporción de pacientes asignados al grupo de Tai Chi abandonaron la terapia en comparación con el grupo control con RR de 0.37 (IC 95%: 0.19 a 0.72). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue moderad por algunas limitaciones en la precisión.





3.6.8.2.2 Yoga

Una revisión sistemática de la literatura[17] puntaje AMSTAR 7/11, evalúo la efectividad y la seguridad del Yoga en pacientes con dolor y discapacidad asociada. Se incluyeron 16 estudios de los cuales 12 fueron ensayos clínicos controlados y 4 fueron ensayos controlados no aleatorizados, con un promedio de 63 pacientes por estudio. En 6 estudios se utilizó el yoga para el dolor lumbar, en 2 para el manejo de la artritis reumatoide o para la migraña y seis para otras indicaciones. Cuando se comparó el uso del yoga frente a tratamiento habitual, los pacientes asignados a la intervención presentaron una menor discapacidad relacionada con el dolor (DM - 0.79, IC 95%: de -1.02 a -0.56) sin que esto se viera reflejado en una menor severidad del dolor (escala visual análoga DM -0.27, IC 95%: de -1.11 a 0.57). Los efectos adversos de la intervención no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos y por la aplicabilidad de la evidencia.

3.6.8.2.3 Moxibustión

La Moxibustión es una medicina tradicional oriental, que utiliza el calor generado por preparaciones herbales a altas temperaturas y que contienen Artemisia vulgaris para estimular puntos de acupuntura y ha sido promovida como tratamiento de condiciones reumáticas múltiples[18].







Una revisión sistemática de la literatura[18] con puntaje AMSTAR 8/11, examinó la efectividad y seguridad dela Moxibustión en pacientes con artritis inflamatoria. Se incluyeron 14 ensayos clínicos controlados que incluyeron participantes con osteoartritis de la rodilla, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis gotosa y fibromialgia. Tres estudios compararon la terapia con moxibustión con la terapia farmacológica (medicamentos antirreumáticos). Cuando el desenlace de interés fue la respuesta al tratamiento, medida como la proporción de pacientes que respondieron a la terapia, no se documentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con RR de 1.21 (IC 95%: 1 a 1.46), al igual que tampoco en la proporción de respuesta al tratamiento con RR de 1.19 (IC 95%: 0.95 a 1.49). Los efectos adversos de la intervención, no fueron reportados.

La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos.

3.6.8.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de realizar la evaluación de la evidencia del tai chi, yoga y moxibustión, el grupo de expertos, consideró como favorable las dos primeras en pacientes con actividad leve o en remisión, siempre que no exista contraindicación para dichas prácticas, y considerando la preferencia de los pacientes de recomendar como débil a favor. Se hizo salvedad en punto de buena práctica que en pacientes con actividad moderada o alta no están recomendadas estas prácticas por el riesgo de lesión o aumento de dolor. Considerando que la Moxibustión no ha demostrado su utilidad para aumentar la respuesta al tratamiento en los pacientes con artritis reumatoide para dolor se decidió no recomendar esta intervención con un nivel de débil en contra.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	85	Se sugiere el uso del Tai Chi para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○**
Débil a Favor	86	Se sugiere el uso del Yoga para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**
Punto de Buena Práctica	☑	En los pacientes con enfermedad activa o no controlada, la práctica de Yoga y del Tai Chi debe limitarse.
Débil en Contra	87	No se sugiere el uso del Moxibustión para el tratamiento del dolor en los pacientes con Artritis Reumatoide. **Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○**

3.6.9 NUTRICIÓN

3.6.9.1 Introducción clínica

Durante décadas, los pacientes han utilizado diferentes dietas para tratar de mejorar los síntomas de la artritis reumatoide y los diferentes ajustes de la dieta siguen siendo ampliamente utilizados para la mejoría o control de la enfermedad[19]. Los cambios en la dieta puede influir en el cuerpo a través de varios mecanismos diferentes, tales como la disminución del proceso inflamatorio, el aumento de los niveles de antioxidantes, cambiando el perfil de lípidos y posiblemente, alterando el equilibrio de la flora bacteriana intestinal[19]. Los regímenes dietéticos comunes utilizados por las personas con artritis reumatoide incluyen vegetariano o vegano, mediterráneo, 'elemental' y las dietas de eliminación. La dieta vegetariana puede ser estrictamente vegetariano, vegano, con o sin gluten, o lacto-ovo vegetariana (incluyendo productos lácteos y

huevos)[19].

3.6.9.2 Evidencia clínica

Una revisión sistemática de la literatura[19] con puntaje AMSTAR 10/11, evalúo la efectividad y seguridad de las intervenciones dietarías en pacientes con artritis reumatoide. La revisión incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados con 837 participantes.

Cuando se comparó la dieta mediterránea con un régimen dietario tradicional (un ensayo clínico controlado, 51 participantes) se encontró que los pacientes asignados a dieta mediterránea experimentaron una menor intensidad del dolor reportada por escala visual análoga de 0 a 100mm (DM -14, IC 95%: -26.3 a -4.3) sin que esto se viera reflejado en un mejor desempeño funcional (escala HAQ, DM -0.2, IC 95%: -0.48 a 0.08), en una menor duración de la rigidez matutina (DM -26 minutos, IC 95%: - 58.06 a 6.08) o en una mayor pérdida de peso posterior a 12 semanas de intervención (DM 3.3 kilogramos, IC 95%: de -3.97 a 10.57).

Otro ensayo clínico controlado (34 participantes) comparó la dieta vegetariana con 7 días previos de ayuno frente a la no intervención, encontrando que los pacientes asignados a dieta vegetariana presentaron una mayor reducción en el dolor posterior a 13 meses de la terapia (escala visual análoga con DM -1.89, IC 95%: -3.62 a -0.16) sin que esto se acompañase de un mejor desempeño físico o una mayor pérdida de peso (función física por HAQ con DM 0.07, IC 95%: -0.48 a 0.34 y DM -1.5 Kilogramos IC 95%: -8.8 a 5.8).

Finalmente, cuando se comparó cualquier manipulación nutricional frente a no tratamiento, la intervención nutricional se asoció a una menor proporción de abandonos por efectos adversos (diferencia de riesgo de 0.1, IC 95%: 0.02 a 0.18) y una mayor pérdida de peso (DM -3.2 Kilogramos, IC 95%: -4.8 a -1.7) comparado al grupo control. La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgos y en la precisión.

3.6.9.3 De la evidencia a la recomendación

Luego de evaluar la mejor evidencia relacionada a la asesoría nutricional en pacientes con AR, se encuentra que el control dietario, bien sea siguiendo la dieta mediterránea, vegetariana o cualquier manipulación en la dieta, evidencia una mejoría en el dolor e incluso, un mejor control en el peso. Junto a la discusión de expertos y las preferencias de los pacientes se dejó esta recomendación como fuerte a favor.

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	88	Se recomienda asesorar a los pacientes con Artritis Reumatoide con respecto a su cuidado nutricional. **Calidad de la Evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕**
Punto de buena practica	☑	En los casos de complicaciones articulares, ligamentarias o tendinosas secundarias a la Artritis Reumatoide se debe considerar el manejo interdisciplinario con el grupo médico correspondiente (fisiatría, ortopedia, cirugía plástica).

3.6.10 REFERENCIAS





1. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker HJJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD003688.

2. Du S y uan C, Xiao X, Chu J, Qiu Y, Qian H. Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns. 2011 Dec;85(3):e299-310.

3. Steultjens EEMJ, Dekker JJ, Bouter LM, Schaardenburg DD, Kuyk MAMAH, Van den Ende ECHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003114.

4. Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Tugwell P, Wells GA. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD004018.

5. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van den Ende ECHM. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006853.

6. Batterham SI, Heywood S, Keating JL. Systematic review and meta-analysis comparing land and aquatic exercise for people with hip or knee arthritis on function, mobility and other health outcomes. BMC usculoskelet Disord. 2011 Jun 2;12:123.

7. Harvey LA, Brosseau L, Herbert RD. Continuous passive motion following total knee arthroplasty in people with arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD004260.

8. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Welch V, Tugwell P, Wells GA. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003788.











9. Brosseau L y onge KA, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, Tugwell P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004377.

10. Pelland L, Brosseau L, Casimiro L, Welch V, Tugwell P, Wells GA. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD003687.

11. Brosseau L, Welch V, Wells GA, de Bie R, Gam A, Harman K, Morin M, Shea B, Tugwell P. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD002049.

12. Casimiro L, Brosseau L, Welch V, Milne S, Judd M, Wells GA, Tugwell P, Shea B. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003787. DOI: 10.1002/14651858.CD003787

13. Welch V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD002826.

14. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD000518.

15. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD002948.

16. Han A, Judd M, Welch V, Wu T, Tugwell P, Wells GA. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004849.







17. Büssing A, Ostermann T, Lüdtke R, Michalsen A. Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: a meta-analysis. J Pain. 2012;13(1):1-9.

18. Choi TY, Kim TH, Kang JW, Lee MS, Ernst E. Moxibustion for rheumatic conditions: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2011; 30: 937-45.

19. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD006400.

CAPITULO 4. EVALUACIONES ECONÓMICAS

4.1 PREGUNTA 7: ¿CUÁL ES LA COSTO-EFECTIVIDAD DE REALIZAR FACTOR REUMATOIDEO Y ANTICUERPOS ANTICITRULINA EN PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON PRESENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS SUGESTIVOS DE SINOVITIS EN QUIENES LA SINOVITIS NO PUEDA SER MEJOR EXPLICADA POR OTRA ETIOLOGÍA Y CUYA DURACIÓN SEA MAYOR A 6 SEMANAS ?

4.1.1 SINOPSIS

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida y de predominio articular que condiciona mal pronóstico funcional y vital. El análisis diagnóstico (calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte) óptimo en Artritis Reumatoide continúa en discusión. Se consideró el escenario del paciente que se presentó por primera vez a la consulta, con signos y síntomas clínicos sugestivos de Artritis Reumatoide (En ese momento artritis indiferenciada).

El FR ha sido el examen preferido durante décadas, pero con el advenimiento de nuevas pruebas con capacidad para diagnosticar Artritis Reumatoide, las alternativas se han ampliado, siendo necesario evaluarlas desde la perspectiva del costo y la efectividad.

Costo-efectividad del Factor Reumatoide y de los Anticuerpos Anticitrulina en el diagnóstico de la Artritis Reumatoide Temprana en Colombia.





1) Antecedentes: en el escenario colombiano, no se ha identificado la alternativa más costo-efectiva en el diagnóstico de la Artritis Reumatoide.

2) Objetivo: estimar la costo-efectividad de realizar la medición del factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina en pacientes mayores de 16 años con presencia de signos y síntomas sugestivos de sinovitis en quienes la sinovitis no pueda ser mejor explicada por otra etiología y cuya duración sea mayor a 6 semanas.

3) Diseño: árbol de decisión.

4) Fuentes de datos: Las características operativas de las pruebas Anti-CCP y FR (independientes y combinadas), así como el abordaje sindrómico fueron tomadas del estudio de Whiting et al. 2010[9].

5) Población: pacientes mayores de 16 años con presencia de signos y síntomas sugestivos de sinovitis en quienes la sinovitis no pueda ser mejor explicada por otra etiología y cuya duración es mayor a 6 semanas.

6) Horizonte Temporal: acorde con la tecnología a evaluar (prueba diagnóstica) el horizonte temporal se define por el tiempo de toma de la muestra, procesamiento y entrega de resultados; por lo tanto se considera un horizonte temporal máximo de una semana.

7) Perspectiva: perspectiva del SGSSS (Sistema General de Seguridad Social en Salud) – tercer pagador.

8) Intervenciones: factor reumatoide (FR), anticuerpos anticitrulina (Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados Anti-CCP) y la combinación de ambos (FR + Anti-CCP).

9) Medición de Resultados: casos correctamente diagnosticados de artritis reumatoide.







10) Resultados del análisis del caso base: Los resultados del modelo indican que los costos promedio de un caso correctamente diagnosticado corresponden así: FR $39.633, Anti-CCP $72.600 y las dos pruebas en serie $112.233. Los resultados en términos de desempeño diagnóstico muestran un aumento del 15,93% en la detección de casos correctamente diagnosticados a favor de los Anti-CCP versus FR y sólo se evidencia un aumento del 2,90% a favor del uso en serie de las dos pruebas (Anti-CCP+FR) comparado con Anti-CCP. Obtener un caso adicional correctamente identificado con Anti-CCP comparado con el FR fue de $206.903 (RCEI). De igual manera, obtener un caso adicional correctamente identificado con Anti-CCP comparado con el uso en serie de las dos pruebas tiene un costo de $1.362.426 (RCEI).

11) Resultados del Análisis de sensibilidad: se realizó un Análisis de sensibilidad probabilístico, llevando a cabo una simulación de Montecarlo con 1.000 iteraciones que representa el análisis de sensibilidad de las variables identificadas en el diagrama de tornado (especificidad de las pruebas en serie, especificidad del factor Anti-CCP y costo del FR). Suponiendo una disponibilidad a pagar de un PIB per cápita ($14.998.180), en el 97.78% de las estimaciones el uso de las pruebas en serie para el diagnóstico de AR sería costo-efectiva.

12) Limitaciones: aunque la disponibilidad a pagar por caso correctamente diagnosticado de AR no está oficialmente definida, la combinación de las pruebas (FR + Anti-CCP) demostró ser la alternativa más efectiva en el caso de suponer una disponibilidad a pagar de un PIB per cápita o una UPC.

13) Conclusiones: la alternativa más costo-efectiva en al diagnóstico de pacientes con Artritis Reumatoide es el uso en serie del factor reumatoide (FR) más Anticuerpos Anticitrulina (Anti-CCP).

14) Fuente de Financiamiento: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia

4.1.2 ENMARCACIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ESCENARIO DE DIAGNÓSTICO

4.1.2.1 Tipo de evaluación económica

La evaluación económica es de tipo costo – efectividad, donde las unidades clínicas de desenlace se definen como casos correctamente diagnosticados.

4.1.2.2 Ámbito de comparación de la evaluación económica

En Colombia, se está incorporando la evaluación económica de las tecnologías en salud, como soporte para definición y actualización del plan de beneficios en salud y como componente importante en las guías de práctica clínica, esto ha implementado la utilización de los estudios de costo efectividad para evaluar diferentes intervenciones en el contexto de la prestación de servicios de salud en el país.
La evaluación económica servirá de insumo para establecer el uso del FR y Anti-CCP para el diagnóstico de la Artritis Reumatoide, por lo tanto el ámbito de la evaluación económica será intra-patología.

4.1.2.3 Población objetivo







Pacientes mayores a 16 años diagnosticados con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana.

4.1.2.4 Perspectiva de análisis

La evaluación económica se realiza desde la perspectiva del SGSSS – tercer pagador

4.1.2.5 Horizonte temporal

Acorde con la tecnología a evaluar (prueba diagnóstica) el horizonte temporal se define por el tiempo de toma de la muestra, procesamiento y entrega de resultados; por lo tanto se considera un horizonte temporal máximo de una semana.

4.1.2.6 Alternativas clínicas relevantes

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida y de predominio articular que condiciona mal pronóstico funcional y vital. El análisis diagnóstico (calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte) óptimo en Artritis Reumatoide continúa en discusión. Se consideró el escenario del paciente que se presentó por primera vez a la consulta, con signos y síntomas clínicos sugestivos de Artritis Reumatoide (En ese momento artritis indiferenciada).











El FR ha sido el examen preferido durante décadas, pero con el advenimiento de nuevas pruebas con capacidad para diagnosticar Artritis Reumatoide, las alternativas se han ampliado, siendo necesario evaluarlas desde la perspectiva del costo y la efectividad.

A continuación se describen las técnicas evaluadas para la presente evaluación económica:

4.1.2.6.1 Factor Reumatoide

Es un anticuerpo dirigido contra la región Fc de la IgG, ampliamente usado como marcador diagnóstico de Artritis Reumatoide; es poco específico de la enfermedad y puede estar presente en adultos mayores sanos o en pacientes con otros desordenes autoinmunes o infecciosos [10]. Hace parte de los criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide definidos por la ACR desde el año 1987.

4.1.2.6.2 Anticuerpos Anticitrulina

Prueba desarrollada para aumentar la especificidad del FR para detectar péptidos cíclicos citrulinados [10], su presencia en el suero se ha documentado incluso antes del inicio de los síntomas clínicos de Artritis Reumatoide, por lo que es considerado como un predictor del riesgo de desarrollar Artritis Reumatoide, su beneficio particular es más claro en pacientes con reporte negativo de FR; el inicio del tratamiento sin un diagnóstico de Artritis Reumatoide confirmado es inapropiado en al menos la mitad de los pacientes con artritis indeterminada (altos costos y toxicidad) [11].





4.1.2.6.3 Factor Reumatoide + Anticuerpos Anticitrulina

La combinación de los Anti-CCP con el FR mejoran la especificidad sobre la positividad del FR, solo en la detección de Artritis Reumatoide[10]. La realización de pruebas complementarias en serie consiste en realizar otra prueba diagnóstica a los sujetos clasificados como positivos en una prueba anterior; esto, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad, ya que no se somete a esta segunda prueba, a los individuos que ya habían sido clasificados como negativos en la primera prueba [12].

4.1.2.7 Desenlaces relevantes en salud e identificación de costos

4.1.2.7.1 Desenlaces relevantes en salud

Casos correctamente diagnosticados: verdaderos positivos y verdaderos negativos

4.1.2.7.2 Identificación de costos

Se definen como costos asociados a las pruebas diagnósticas los referenciados por diferentes instituciones prestadoras de estos servicios. Dada las características de las tecnologías y la perspectiva del estudio no se tienen en cuentan los costos indirectos







4.1.3 ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE NOVO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS

4.1.3.1 Revisiones de evaluaciones económicas existentes en la literatura

- ACP Journal Club <1991 to October 2013>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2013>
- Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2013>
- Health Technology Assessment <4th Quarter 2013>
- NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2013>
- Ovid MEDLINE(R) <1946 to October Week 5 2013>
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 08, 2013>

Tabla 3Términos y la estrategia de búsqueda empleados a través de OVID

1 exp Arthritis, Rheumatoid/	22 (factor adj5 rheumatoid).tw.
2 (arthritis adj5 rheumatoid).tw.	23 (rheumatoid adj5 factor).tw.
3 (early adj5 arthritis).tw.	24 (rf).tw.
4 or/1-3	25 (igm).tw.
5 (anticitrullinated adj5 antibodies).tw.	26 (immunoglobulin adj5 m).tw.
6 (anti-citrullinated adj5 antibodies).tw.	27 (igm adj5 rf).tw.
7 (acpa).tw.	28 (immunoglobulin adj5 m).tw.
8 (citrullinated).tw.	29 or/21-28
9 (citrullinated adj5 peptide).tw.	30 20 or 29
10 (anti-ccp).tw.	31 4 and 30
11 (anticcp).tw.	32 (economic adj5 analysis).tw.
12 (anti-ccp$).tw.	33 (health adj5 economics).tw.

13 (anticcp$).tw. 14 (mutated adj5 citrullinated adj5 vimentin).tw. 15 (ccp adj5 peptide).tw. 16 (ccp).tw. 17 (ccp$).tw. 18 (citrullinated adj5 vimentin).tw. 19 (mcv).tw. 20 or/5-19 21 exp Rheumatoid Factor/	34 (cost-utility).tw. 35 (costutility).tw. 36 (cost adj5 utility).tw. 37 (cost-benefit).tw. 38 (cost adj5 benefit).tw. 39 (costbenefit).tw. 40 (cost-effectiveness).tw. 41 (cost adj5 effectiveness).tw. 42 (costeffectiveness).tw. 43 or/32-42 44 31 and 43

De manera paralela se realizó una búsqueda en la base de datos EMBASE. (Ver Tabla 20)

Tabla 4Términos y la estrategia de búsqueda empleados a través de EMBASE

1 exp Arthritis, Rheumatoid/ 2 (arthritis adj5 rheumatoid).tw. 3 (early adj5 arthritis).tw. 4 or/1-3 5 (anticitrullinated adj5 antibodies).tw. 6 (anti-citrullinated adj5 antibodies).tw. 7 (acpa).tw. 8 (citrullinated).tw. 9 (citrullinated adj5 peptide).tw.	22 (factor adj5 rheumatoid).tw. 23 (rheumatoid adj5 factor).tw. 24 (rf).tw. 25 (igm).tw. 26 (immunoglobulin adj5 m).tw. 27 (igm adj5 rf).tw. 28 (immunoglobulin adj5 m).tw. 29 or/21-28 30 20 or 29

10 (anti-ccp).tw. 11 (anticcp).tw. 12 (anti-ccp$).tw. 13 (anticcp$).tw. 14 (mutated adj5 citrullinated adj5 vimentin).tw. 15 (ccp adj5 peptide).tw. 16 (ccp).tw. 17 (ccp$).tw. 18 (citrullinated adj5 vimentin).tw. 19 (mcv).tw. 20 or/5-19 21 exp Rheumatoid Factor/	31 4 and 30 32 (economic adj5 analysis).tw. 33 (health adj5 economics).tw. 34 (cost-utility).tw. 35 (costutility).tw. 36 (cost adj5 utility).tw. 37 (cost-benefit).tw. 38 (cost adj5 benefit).tw. 39 (costbenefit).tw. 40 (cost-effectiveness).tw. 41 (cost adj5 effectiveness).tw. 42 (costeffectiveness).tw. 43 or/32-42 44 31 and 43

De acuerdo con el objetivo de la evaluación económica, los artículos a considerar cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

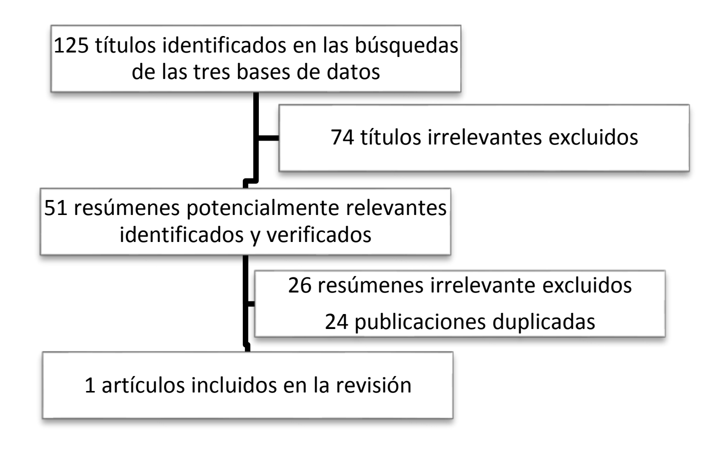
- Evaluaciones económicas de costo-efectividad, costo-utilidad y costo-beneficio
- Evaluaciones económicas realizadas desde la perspectiva del tercer pagador, en la que se compare el empleo del FR versus el uso de los Anti-CCP o el uso combinado de ambas pruebas en el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide

Los criterios de exclusión de artículos fueron:

- Estudios de minimización de costos
- Evaluaciones económicas en menores de 16 años de edad

En la Figura 13, se ilustra los resultados de la búsqueda realizada en las bases enunciadas:

Figura 13. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica



Fuente: Adaptación de los autores de CRD - Systematic Reviews

Acorde con los criterios establecidos se encontró un artículo que evalúa el uso del FR y de los Anti-CCP en el diagnóstico de la Artritis Reumatoide para ser examinado con la Herramienta 19, sugerida por la GM en su anexo 3. De otra parte, no se encontró ninguna evaluación económica que evaluara el uso de ambas pruebas en el pronóstico de los pacientes con Artritis Reumatoide.

4.1.3.2 Síntesis de la lectura crítica de la literatura económica

El estudio estimó el costo efectividad incremental de los anticuerpos contra los péptidos citrulinados en el diagnóstico temprano de Artritis Reumatoide, el cual se basó

en una cohorte hipotética de mujeres y hombres mayores a 40 años (relación 1:3), quienes fueron evaluados por los clínicos por primera vez debido a su dolor articular. A los pacientes se les practicó los procedimientos normales hasta llegar el diagnóstico. Las alternativas diagnosticas comparadas fueron las Anti-CCP versus los criterios ACR. El estudio concluye que en pacientes con AR indefinida, el uso de las Anti-CCP como prueba diagnóstica puede ser costo-efectiva al compararla con los criterios ACR y pueden ser costo-ahorradoras [13].

4.1.3.3 Definición de la realización de una evaluación económica de novo

Según los resultados de las búsquedas en las bases de datos utilizadas, no existe una evaluación económica de costo-efectividad que en una población de pacientes mayores a 16 años con presencia de signos y síntomas sugestivos de sinovitis, evalúe el uso del FR, Anti-CCP en forma independiente y el uso de las dos pruebas en serie, por tal razón se requiere la realización de una evaluación económica de "novo".

4.1.3.4 Desarrollo de las evaluaciones económicas

4.1.3.4.1 Unidad de resultado

La unidad de resultado para la evaluación económica corresponde a los casos correctamente diagnosticados.

4.1.3.4.2 Medición para la evaluación económica

La sumatoria del número de casos correctamente diagnosticados como verdaderos positivos y verdaderos negativos.

4.1.3.4.3 Valoración

Los resultados se expresan en unidades naturales, dichas unidades se seleccionaron cumpliendo los requisitos de cardinalidad mencionados en la GM. Aunque la recomendación de la GM consiste en utilizar mediciones de calidad de vida, por razones prácticas acepta utilizar como unidad natural de desenlace las medidas que se expresen claramente en números. Este es el caso de la presente evaluación económica.

4.1.3.4.4 Síntesis de la evidencia

Las características operativas de las pruebas Anti-CCP y FR (independientes y combinadas), así como el abordaje sindrómico serán tomadas y descritas en la Tabla 21 del estudio de[9].

Tabla 5 Características operativas diagnósticas de las pruebas Anti-CCP y FR

Alternativa	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo	
			Positivo %	Negativo %
FR	70 (66–73)	79 (74–83)	3,3 (2,7–3,9)	0,39 (0,35–0,42)
Anti-CCP	67 (64–70)	95 (94–96)	14,4 (11,6–18,0)	0,35 (0,32–0,38)

Anti-CCP y FR (combinadas en serie)	44 (36–51)	98 (96–99)	27,1 (10,1–72,7)	0,57 (0,50–0,65)

4.1.3.4.5 Medición, valoración y estimación de los costos

En la Tabla 22 se presenta el reporte estimación de costos para esta evaluación económica, según la Herramienta 25 de la GM. Los valores se expresan en pesos colombianos, para el FR el precio se estableció según le tarifario ISS 2001 más los porcentajes presentados en la tabla 19; el precio de la Anti-CCP se extrajo del Manual Tarifario de la Fundación Santafé de Bogotá (FSB) para el año de 2012. Dado que la evaluación económica está desarrollada en el contexto colombiano no se usan tasas de cambio a otras monedas.

Tabla 6 Reporte estimación de costos – Herramienta 25

Código CUPS	**Tipo de servicio**	**Tasa de utilización (en un año)**	**Costo unitario de cada servicio**	**Tasa de descuento**	**Fuentes de información**	**Incertidumbre Observaciones**
NO POS	Anticuerpo Anticitrulina IGG (b)	1	$ 72.600 (Manual FSB 2012)	0%	Manual Tarifario Fundación Santafé de Bogotá 2012 y Manual Tarifario ISS 2001	Para el análisis de sensibilidad en el caso de la prueba Anticuerpo Anticitrulina IGG se construyeron tres escenarios mediante la valoración del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual emitido por la Fundación Santafé de Bogotá 2012 con descuentos respectivos del 25%, 30% y 48 % Para el análisis de sensibilidad en el caso de la prueba FR (R.A.) cuantitativo por Nefelometría se construyeron tres escenarios mediante la valoración del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual emitido por el Instituto de Seguros Sociales 2001 con incrementos respectivos del 25%, 30% y 48 %
906910	FR (R.A) Cuantitativo por Nefelometría (a)	1	$ 30.510 (Manual ISS 2001)	0%		







4.1.3.4.6 Modelamiento

Siguiendo las recomendaciones de buenas prácticas de modelamiento en evaluaciones económicas, en lo posible el modelo debe ser lo menos complejo y que represente la realidad de la enfermedad, el tratamiento y el seguimiento. De acuerdo al marco temporal definido para el estudio y el tipo de desenlace; se consideró que la mejor forma de representar el análisis de esta evaluación es mediante un árbol de decisiones.

Se diseñó un árbol de decisiones en Treeage® para simular los casos clínicos correctamente diagnosticados, comparando el FR versus Anti-CCP en forma independiente o el uso de las dos pruebas en serie, como se observa en la Figura 14.

Figura 14. Árbol de decisión

Diagnostico AR
Costo_CCP = 72600
Costo_FR = 39633
Especificidad_CCP = 0,95
Especificidad_CCP_FR = 0,98
Especificidad_FR = 0,79
Prevalencia = 0,01
Sensibilidad_CCP = 0,67
Sensibilidad_CCP_FR = 0,44...

FR
Positivo (Prevalencia*Sensibilidad_FR)+((1-Prevalencia)*(1-Especificidad_FR))
Verdadero Positivo (Prevalencia*Sensibilidad_FR)/((Prevalencia*Sensibilidad_FR)+((1-Prevalencia)*(1-Especificidad_FR)) — Costo_FR \ 1
Falso Positivo # — Costo_FR \ 0
Negativo #
Verdadero Negativo # — Costo_FR \ 1
Falso Negativo (Prevalencia*(1-Sensibilidad_FR))/((Prevalencia*(1-Sensibilidad_FR))+((1-Prevalencia)*Especificidad_FR) — Costo_FR \ 0

Anti-CCP
Positivo (Prevalencia*Sensibilidad_CCP)+((1-Prevalencia)*(1-Especificidad_CCP))
Verdadero Positivo (Prevalencia*Sensibilidad_CCP)/((Prevalencia*Sensibilidad_CCP)+((1-Prevalencia)*(1-Especificidad_CCP)) — Costo_CCP \ 1
Falso Positivo # — Costo_CCP \ 0
Negativo #
Verdadero Negativo # — Costo_CCP \ 1
Falso Negativo (Prevalencia*(1-Sensibilidad_CCP))/((Prevalencia*(1-Sensibilidad_CCP))+((1-Prevalencia)*Especificidad_CCP) — Costo_CCP \ 0

FR y Anti-CCP
Positivo (Prevalencia*Sensibilidad_CCP_FR)+((1-Prevalencia)*(1-Especificidad_CCP_FR)
Verdadero Positivo (Prevalencia*Sensibilidad_CCP_FR)/((Prevalencia*Sensibilidad_CCP_FR)+((1-Prevalencia)*(1-Especificidad_CCP_FR — [Costo_CCP+Costo_FR] \ 1
Falso Positivo # — [Costo_CCP+Costo_FR] \ 0
Negativo #
Verdadero Negativo # — [Costo_CCP+Costo_FR] \ 1
Falso Negativo (Prevalencia*(1-Sensibilidad_CCP_FR))/((Prevalencia*(1-Sensibilidad_CCP_FR))+((1-Prevalencia)*Especificidad_CCP_FR — [Costo_CCP+Costo_FR] \ 0











4.1.3.4.7 Supuestos del modelo

En la construcción del modelo se utilizaron los siguientes supuestos:

- A todos los pacientes con síntomas sugestivos del Artritis Reumatoide sin diagnóstico confirmado, se les aplica las pruebas de FR, Anti-CCP en forma independiente o las dos pruebas en serie.
- Los riesgos derivados de la toma de muestras para las pruebas evaluadas son mínimos, por tal razón no son tenidos en cuenta en el modelo.
- Se considera como la prevalencia de Artritis Reumatoide la reportada para países en vía de desarrollo, en estudios de corte transversal que cumplieron los criterios ACR 1987[14].
- La disponibilidad a pagar en el contexto colombiano fue de un PIB per cápita para el año 2013 (COP 14.998.180, USD 8.025) [15].

4.1.3.4.8 Resumen de los parámetros del modelo

Tabla 7 Parámetros empleados en el modelo

Prueba	Caso base	Rango		Fuente
		Mínimo	Máximo	
Sensibilidad FR	0,70	0,66	0,73	Whiting et al., 2010
Sensibilidad Anti-CCP	0,67	0,64	0,70	Whiting et al., 2010
Sensibilidad FR+Anti-CCP	0,44	0,36	0,51	Whiting et al., 2010
Especificidad FR	0,79	0,74	0,83	Whiting et al., 2010
Especificidad Anti-CCP	0,95	0,94	0,96	Whiting et al., 2010
Especificidad FR+Anti-CCP	0,98	0,95	0,99	Whiting et al., 2010
Costo FR	$ 39.633	$ 38.137	$ 45.154	Manual FSB 2012
Costo CCP	$ 72.600	$ 58.080	$ 87.120	Manual FSB 2012

4.1.3.4.9 Análisis y resultados

4.1.3.4.9.1 Análisis de costo efectividad

La Figura 15 y Tabla 24, presentan los resultados del estudio en donde se muestra la distribución de las alternativas en el plano de costo efectividad, apreciándose que las más costosas y efectivas son los Anti-CCP y las pruebas combinadas.

Figura 15. Análisis de costo – efectividad

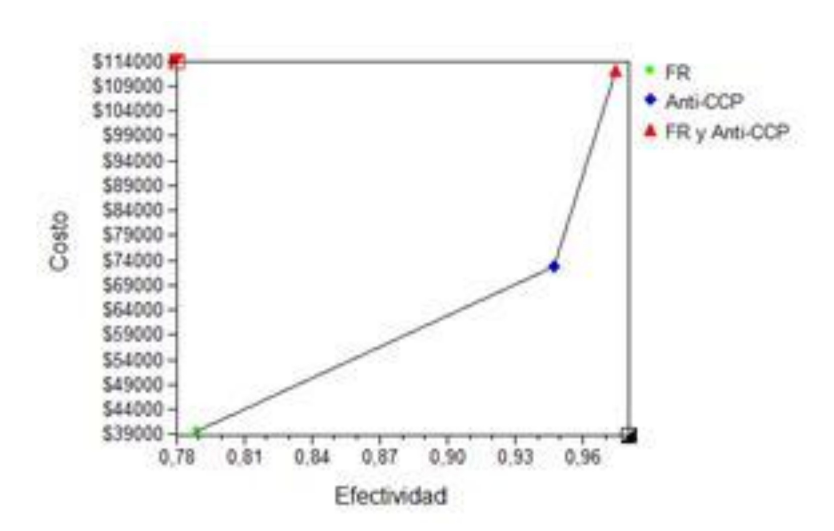


Tabla 8Síntesis de resultados análisis costo – efectividad

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RCEI
FR	$39.633	0	0,789685	0	0
Anti-CCP	$72.600	$32.967	0,94902	0,1593	206.903
FR y Anti-CCP	$112.233	$39.633	0,97811	0,0290	1.362.426

Los resultados del modelo indican que los costos promedio de un caso correctamente diagnosticado corresponden así: FR $39.633, Anti-CCP $72.600 y las dos pruebas en serie $112.233.

Los resultados de efectividad muestran un aumento del 15,93% en la detección de casos correctamente diagnosticados a favor de los Anti-CCP versus FR y sólo se evidencia un aumento del 2,90% a favor del uso en serie de las dos pruebas (Anti-CCP+FR) comparado con Anti-CCP.

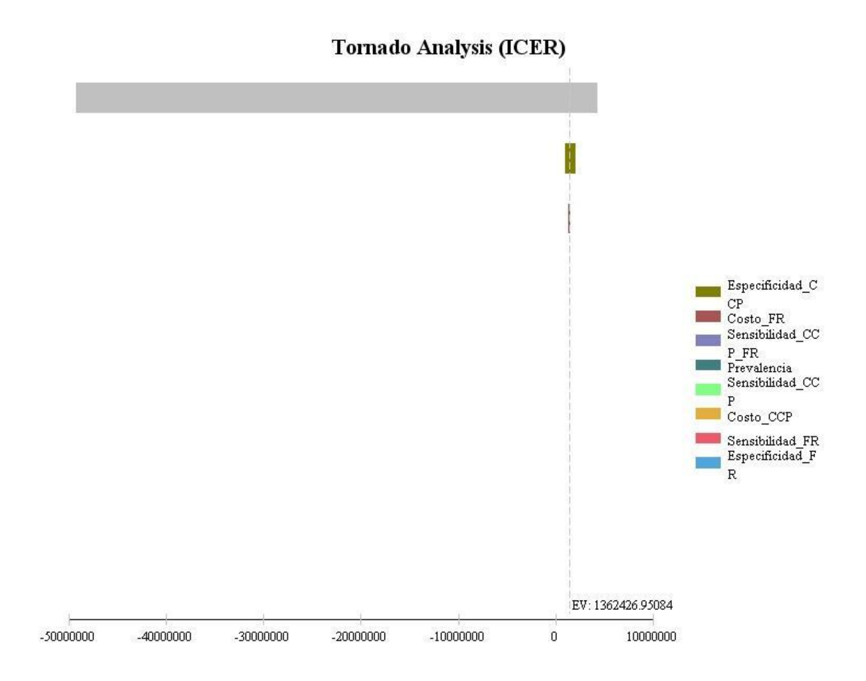
Obtener un caso adicional correctamente identificado con Anti-CCP comparado con el FR fue de $206.903 (RCEI). De igual manera, obtener un caso adicional correctamente identificado con Anti-CCP comparado con el uso en serie de las dos pruebas tiene un costo de $1.362.426 (RCEI).

4.1.3.4.9.2 Análisis de incertidumbre

4.1.3.4.9.2.1 Análisis de sensibilidad determinístico

En la Figura 16,se presenta el análisis de sensibilidad univariado en el diagrama de tornado, que permite observar las variables que afectan la razón de costo-efectividad incremental de las dos alternativas más costosas y más efectivas que forman la frontera de eficiencia (Anti-CCP versus FR+Anti-CCP).

Figura 16. Análisis de sensibilidad – Diagrama de tornado



El análisis de tornado identifica las variables responsables de la incertidumbre en el modelo, en este caso el RCEI se afectaría principalmente por:

- La especificidad de las pruebas en serie la cual impacta en un 99,91%,
- La especificidad de la CCP en el 0.08%, y el costo del FR 0.0005%, esta variables en conjunto afectarían la RCEI en un 99,9905%, por tal razón se someterán al análisis estocástico de sensibilidad.

4.1.3.4.9.2.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

La Figura 17, Muestra una simulación de Montecarlo con 1.000 iteraciones que representa el análisis de sensibilidad de las variables identificadas en el diagrama de tornado (especificidad de las pruebas en serie, especificidad del factor Anti-CCP y costo





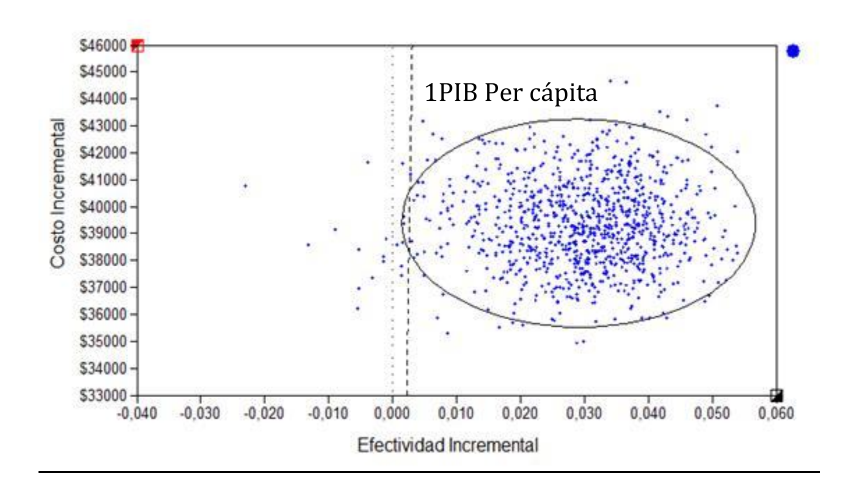
del FR), utilizando las funciones de distribución y paramentos mostrados en la Tabla 25 (siguiendo las sugerencias presentadas en Briggs et al. 2000, con un valor de disposición a pagar igual a un PIB per cápita ($14.998.180).

Tabla 9 Distribuciones y parámetros empleados en el análisis de sensibilidad probabilístico

		Parámetros		
Variable	**Distribución**	**A**	**B**	**Fuente**
Especificidad CPP	Beta	1733,52	91,24	Whiting et al., 2010
Especificidad CPP_FR		184,47	3,76	
Variable	**Distribución**	**μ**	**Σ**	**Fuente**
Costo_FR	Lognormal	10,58	0,04	Manual FSB 2012

Para el umbral establecido de un PIB per cápita, en el 97,78% de las estimaciones, el uso de las pruebas en serie para el diagnóstico de AR sería costo-efectiva para Colombia, tal como se aprecia en la Figura 17.

Figura 17. Análisis de sensibilidad probabilístico



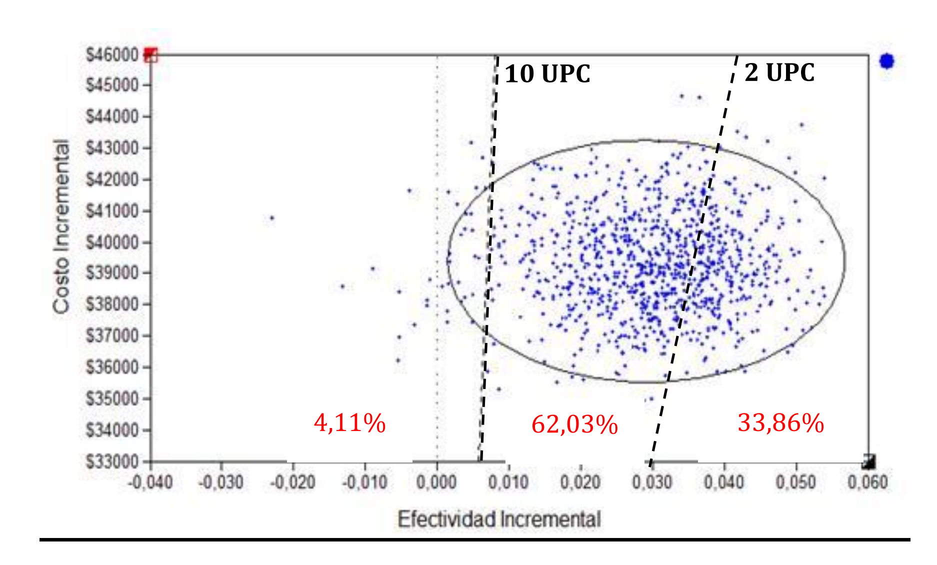






Un escenario adicional que aumenta la información para los tomadores de decisiones es expresar el umbral en UPC, para el caso del estudio se tomó el valor de $568.944 año 2013 [15] y se representa en la Figura 18.

Figura 18. Análisis de sensibilidad probabilístico

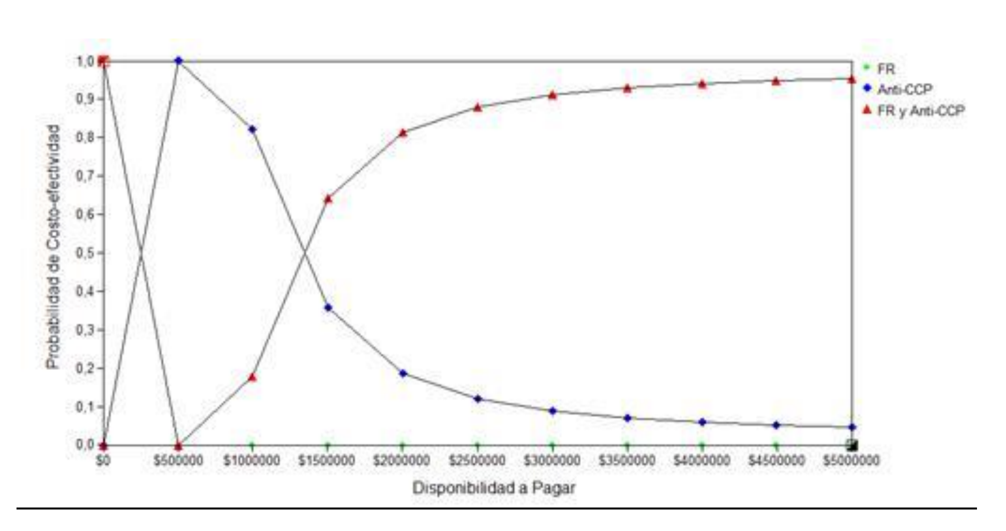


Cuando el umbral es igual a dos UPC ($1.137.888), en el 33,86% de las estimaciones, el uso de las pruebas en serie para el diagnóstico de AR sería costo-efectiva para Colombia, de manera similar al incrementar el umbral a 10 UPC ($5.689.440) el 95,89% de las estimaciones serían costo-efectivas.

Adicional, en la Figura 19,se presenta la curva de aceptabilidad en la cual se evalúa la probabilidad que las dos pruebas en serie sean costo-efectivas, a medida que la disposición a pagar aumenta (umbrales). En valores menores a $250.000 el FR es la alternativa costo-efectiva, a valores comprendidos en el rango de $1.333.333 y

$250.000 la alternativa costo-efectiva corresponde al uso de las Anti-CCP y a valores superiores a $1.333.333 el uso de las dos pruebas en serie sería más costo-efectivo.

Figura 19. Curva de aceptabilidad



4.1.4 DISCUSIÓN

La prueba que permita un diagnóstico adecuado de la AR temprana facilita el inicio de tratamientos minimizando las complicaciones asociadas y las lesiones en los tejidos. Desde la perspectiva estudiada se observa que obtener un caso adicional correctamente identificado con Anti-CCP comparado con el FR fue de $206.903 (RCEI). De igual manera, obtener un caso adicional correctamente identificado con Anti-CCP comparado con el uso en serie de las dos pruebas tiene un costo de $1.362.426 (RCEI).

El modelo desarrollado tiene algunas limitaciones que se deben tener en cuenta en el momento de generalizar sus resultados, con respecto a la perspectiva del tercer







pagador -Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Las características operativas de las pruebas están soportadas por una única publicación [9]; este escenario puede cambiar o ratificarse a medida que se genere más evidencia aportada por ensayos diagnósticos que contemplen el cuadro clínico y población considerados en esta evaluación. Sin embargo, manteniendo las condiciones clínicas propuestas y las variables componentes de los costos, dejando que sólo se presenten cambios en los valores unitarios, es de esperar que los resultados tengan las mismas tendencias en otros escenarios.

Los resultados del escenario evaluado concuerdan con lo reportado por Konnopka et at 2008[13], donde el uso de los Anti-CCP es costo efectivo comparado con el FR, sin embargo este trabajo no evaluó el uso combinado de las pruebas.
Adicionalmente, en el aspecto de disponibilidad y acceso de la tecnología, el escenario evaluado, permite que la sociedad colombiana cuente con mayor información, para que los tomadores de decisiones mejoren la asignación de recursos, aumentando el impacto en la eficiencia técnica y productiva del sistema de atención en salud de los colombianos.
Finalmente con respecto a las consideraciones éticas el presente estudio se considera una investigación sin riesgo dado que emplean técnicas y métodos de investigación documental sin intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta". La información de costos se tomó de fuentes oficiales, en ningún momento se manejaron datos de identificación. En adición, los autores declaran no tener intereses que puedan










interferir en el diseño del estudio, recolección de la información, análisis e interpretación de los resultados y escritura del documento final.

El Ministerio de Salud de la Republica de Colombia financió el análisis de costo-efectividad realizado, adicionalmente el seguimiento e interventoría fue realizado por el Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología e Innovación y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud de Colombia.

4.1.5 CONCLUSIÓN

La alternativa más costo-efectiva en al diagnóstico de pacientes con Artritis Reumatoide es el uso en serie del factor reumatoide (FR) más Anticuerpos Anticitrulina (Anti-CCP).

4.2 PREGUNTA 8: ¿CUÁL ES LA COSTO-EFECTIVIDAD DE DETERMINAR LOS NIVELES DE FACTOR REUMATOIDEO Y DE ANTICUERPOS ANTICITRULINA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA O MUY TEMPRANA?

4.2.1 SINOPSIS

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida y de predominio articular que condiciona mal pronóstico funcional y vital. El análisis diagnóstico (calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte) óptimo en Artritis Reumatoide continúa en discusión. Se consideró el

escenario del paciente que se presentó por primera vez a la consulta, con signos y síntomas clínicos sugestivos de Artritis Reumatoide (En ese momento artritis indiferenciada).El FR ha sido el examen preferido durante décadas, pero con el advenimiento de nuevas pruebas con capacidad para diagnosticar y pronosticar la Artritis Reumatoide Temprana, las alternativas se han ampliado, siendo necesario evaluarlas desde la perspectiva del costo y la efectividad.

Costo-efectividad del Factor Reumatoide y de los Anticuerpos Anticitrulina en el pronóstico de pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.

1) Antecedentes: en el escenario colombiano no se ha identificado la alternativa más costo-efectiva en el pronóstico de la Artritis Reumatoide.

2) Objetivo: estimar la costo-efectividad de realizar la medición del factor reumatoide (FR) y anticuerpos anticitrulina (Anti-CCP) para el pronóstico de pacientes mayores de 16 años con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana.

3) Diseño: árbol de decisión.

4) Fuentes de datos: Las características operativas de las pruebas Anti-CCP y FR (independientes y combinadas), así como el abordaje sindrómico fueron tomadas del estudio de Whiting et al. 2010[9].

5) Población: pacientes mayores de 16 años diagnosticados con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana.

6) Horizonte Temporal: acorde con las tecnologías a evaluar (uso pronóstico) el horizonte temporal se define por el tiempo de toma de la muestra, procesamiento y

entrega de resultados; por lo tanto se considera un horizonte temporal máximo de una semana.

7) Perspectiva: perspectiva del SGSSS (Sistema General de Seguridad Social en Salud) – tercer pagador.

8) Intervenciones: factor reumatoide (FR), anticuerpos anticitrulina (Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados Anti-CCP) y la combinación de ambos (FR + Anti-CCP).

9) Medición de Resultados: pacientes con Artritis Reumatoide que presentan progresión radiológica.

10) Resultados del análisis del caso base: al graficar los resultados en el plano de costos-efectividad, se puede trazar una frontera de eficiencia entre el Fr y la combinación de FR + Anti-CCP, detrás de la cual quedan ubicados los Anti-CCP, por lo cual esta alternativa tiene una dominancia extendida. La capacidad de las pruebas combinadas de detectar a un paciente con riesgo de desarrollar progresión radiológica aumenta en un 18,77% comparada con el uso del FR solo. Pronosticar un caso adicional de progresión radiológica con el uso de las pruebas combinadas (FR + Anti-CCP) es de $386.787,43 (RCEI).

11) Resultados del Análisis de sensibilidad: se realizó un Análisis de sensibilidad probabilístico, llevando a cabo una simulación de Montecarlo con 1.000 iteraciones que representa el análisis de sensibilidad de las variables identificadas en el diagrama de tornado (especificidad de las pruebas en serie, especificidad del factor Anti-CCP y costo del FR), , con un valor de disposición a pagar igual a un PIB per cápita ($14.998.180) por identificación de un paciente con riesgo de tener progresión radiológica de la enfermedad, el 100% de las simulaciones demuestran que la combinación de las pruebas es costo-efectiva. Cuando el umbral es igual a Unidad de Pago por Capitación





(UPC) ($568.944, 2013), en el 95,5% de las estimaciones, el uso de las pruebas en conjunto para el pronóstico de progresión de AR sería costo-efectiva para Colombia.

12) Limitaciones: aunque la disponibilidad a pagar por identificación de un paciente con riesgo de tener progresión radiológica de la enfermedad no está oficialmente definida, la combinación de las pruebas (FR + Anti-CCP) demostró ser la alternativa más efectiva en el caso de suponer una disponibilidad a pagar de un PIB per cápita o una UPC.

13) Conclusiones: la alternativa costo-efectiva en el pronóstico de pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana teniendo en cuenta umbrales de un PIB per cápita o una UPC es la combinación del factor reumatoide (FR) y Anticuerpos Anticitrulina (Anti-CCP).

14) Fuente de Financiamiento: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

4.2.2 ENMARCACION DE LA EVALUACION ECONOMICA EN EL ESCENARIO DE PRONÓSTICO

4.2.2.1 Tipo de evaluación económica

La evaluación económica es de tipo costo – efectividad, donde las unidades clínicas de desenlace se definen como los casos que presentan mayor probabilidad de progresión radiológica.

4.2.2.2 Ámbito de comparación de la evaluación económica.







En Colombia, se está incorporando la evaluación económica de las tecnologías en salud, como soporte para definición y actualización del plan de beneficios en salud y como componente importante en las guías de práctica clínica, esto ha implementado la utilización de los estudios de costo efectividad para evaluar diferentes intervenciones en el contexto de la prestación de servicios de salud en el país.

La evaluación económica será insumo para establecer el uso del FR y Anti-CCP para el pronóstico de la Artritis Reumatoide, por lo tanto el ámbito de la evaluación económica es intra-patología.

4.2.2.3 Población objetivo

Pacientes mayores a 16 años diagnosticados con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana.

4.2.2.4 Perspectiva de análisis

La evaluación económica se realiza desde la perspectiva del SGSSS – tercer pagador

4.2.2.5 Horizonte temporal

Acorde con la tecnología a evaluar (prueba pronóstica) el horizonte temporal se define por el tiempo de toma de la muestra, procesamiento y entrega de resultados; por lo tanto se considera un horizonte temporal máximo de una semana.

4.2.2.6 Alternativas clínicas relevantes

El pronóstico de una enfermedad es definido como la predicción de un desenlace esperado; este es usualmente afectado por factores propios del paciente, del ambiente y del tratamiento[16]. La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria de predominio articular y de etiología desconocida; en algunos individuos condiciona mal pronóstico funcional y vital; la terapia temprana ha demostrado tener la capacidad para modificar el curso de la enfermedad. El uso temprano de medicamentos modificadores de la enfermedad ha demostrado disminución en la progresión de daño del cartílago articular, desarrollo de erosiones articulares y discapacidad tardía.

El FR y los Anti-CCP han sido descritos como factores predictores del riesgo de progresión, se hace necesario evaluarlas desde la perspectiva del costo y la efectividad.

Se consideró el escenario del paciente que se presentaron por primera vez a la consulta, con signos y síntomas clínicos de Artritis Reumatoide Criterios ACR 1987 rigidez matutina de las articulaciones (al menos durante una hora) por más de seis semanas; inflamación articular palpable en tres o más regiones articulares por más de seis semanas; artritis en articulaciones de la mano o de los dedos durante más de seis semanas; artritis simétrica (simultáneamente, en ambos lados la misma región articular) durante más de seis semanas; nódulos reumatoides(a este momento artritis indeterminada).

A continuación se describen las técnicas evaluadas para la presente evaluación económica:

4.2.2.6.1 Factor reumatoide (FR)

Es un anticuerpo dirigido contra la región Fc de la IgG, ampliamente usado como marcador diagnóstico de Artritis Reumatoide; es poco específico de la enfermedad y puede estar presente en adultos mayores sanos o en pacientes con otros desordenes autoinmunes o infecciosos [16], la presencia de FR positivo en el paciente con criterios de Artritis Reumatoide, ha sido un factor al que se ha atribuido la capacidad para determinar desenlaces pronósticos [17].

4.2.2.6.2 Anticuerpos Anticitrulina (Anti-CCP)

Prueba desarrollada para aumentar la especificidad del FR para detectar péptidos cíclicos citrulinados[10], su presencia en el suero se ha documentado incluso antes del inicio de los síntomas clínicos de Artritis Reumatoide, por lo que es considerado como un predictor del riesgo de desarrollar Artritis Reumatoide, la presencia de Anti-CCP positivos ha demostrado ser un factor independiente en la predicción de progresión radiográfica (erosiones articulares) en el paciente con Artritis Reumatoide [18].

4.2.2.6.3 La combinación de las pruebas (FR + Anti-CCP), l

Los Anti-CCP y FR positivos son predictores independientes de la progresión de daño articular, se ha propuesto su uso combinado en algoritmos para una mejor predicción de este desenlace [18]. La realización de pruebas complementarias en serie consiste en realizar otra prueba diagnóstica a los sujetos clasificados como

positivos en una prueba anterior; esto, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad, ya que no se somete a esta segunda prueba, a los individuos que ya habían sido clasificados como negativos en el primer test [12].

4.2.2.7 Desenlaces relevantes en salud e identificación de costos

4.2.2.7.1 Desenlaces relevantes en salud

Casos de progresión radiológica pronosticados.

4.2.2.7.2 Identificación de costos

Los costos directos médicos corresponderán a los costos asociados a las pruebas diagnósticas. Dada las características de las tecnologías y la perspectiva del estudio no se tendrán en cuentan los costos indirectos.

La identificación de los eventos generadores de costos se obtiene siguiendo lo descrito en los estudios fuente para la determinación de pronóstico [9,18]. A partir de esta fuente de información se consiguen los eventos generadores de costo y se clasifican acorde con la identificación de los mismos existente dentro de los manuales tarifarios utilizados como fuente de costos.

Para la valoración de los eventos generadores de costo se tiene en cuenta la perspectiva del tercer pagador. La alianza CINETS, conformada por los Grupos

Desarrolladores de Guías de la Universidad de Antioquia, Pontificia Universidad Javeriana y Universidad Nacional de Colombia, adoptó como fuente de costos de los procedimientos los precios del Manual de Tarifas de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social de 2001 con un incremento de 30 %, cifra que en los análisis de sensibilidad, toma valores de 25 % a 48 %. El incremento porcentual y los valores para el análisis de sensibilidad, fueron calculados a través de un consenso informal realizado por el Grupo Desarrollador de la Guía de la Universidad Javeriana con prestadores de servicios de salud. Esta valoración se hará para la prueba FR Cuantitativo por Nefelometría por encontrarse incluido dentro del manual tarifario.

Dado el horizonte temporal de la evaluación económica no se tendrán en cuenta tasas de descuento.

4.2.3 ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE NOVO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS

4.2.3.1 Revisiones de evaluaciones económicas existentes en la literatura

Los criterios para la revisión de las evaluaciones económicas existentes en la literatura, para el escenario de pronóstico, son los mismos descritos en el escenario de diagnóstico.

4.2.3.2 Síntesis de la lectura crítica de la literatura económica

Luego de la búsqueda sistemática en las bases de datos recomendadas por la GM, no se encontraron evaluaciones económicas del escenario clínico planteado, aplicación pronostica de las pruebas .

4.2.3.3 Definición de la realización de una evaluación económica de novo

Según los resultados de las búsquedas en las bases de datos utilizadas, no existe una evaluación económica de costo-efectividad que en una población de pacientes mayores a 16 años con diagnóstico de artritis reumatoide temprana que evalúe el uso del FR, Anti-CCP en forma independiente y el uso combinado de las dos pruebas para pronosticar la progresión radiológica de la Artritis Reumatoide, por tal razón se requiere la realización de una evaluación económica de "novo".

4.2.3.4 Desarrollo de las evaluaciones económicas

4.2.3.4.1 Unidad de resultado

La unidad de resultado para la evaluación económica corresponde casos de progresión radiológica pronosticados.

4.2.3.4.2 Medición para la evaluación económica

Número de casos de progresión radiológica pronosticados.





4.2.3.4.3 Valoración

Los resultados se expresan en unidades naturales, dichas unidades se seleccionaron cumpliendo los requisitos de cardinalidad mencionados en la GM. Aunque la recomendación de la GM consiste en utilizar mediciones de calidad de vida, por razones prácticas acepta utilizar como unidad natural de desenlace las medidas que se expresen claramente en números. Este es el caso de la presente evaluación económica.

4.2.3.4.4 Síntesis de la evidencia

A partir de una revisión sistemática [9] se definieron las características operativas de las pruebas Anti-CCP y FR (independientes y combinadas).

Tabla 10 Características operativas pronósticas (erosión articular en el índice de Sharp) de las pruebas Anti-CCP y FR

Alternativa	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo	
			Positivo %	Negativo %
FR	69	26	27	67
Anti-CCP	74	54	49	77
Anti-CCP y FR (combinadas en serie)	72	49*	37	81

*Los valores corresponden a la utilización de las pruebas en serie

4.2.3.4.5 Medición, valoración y estimación de los costos







En la Tabla 27 se presenta el reporte estimación de costos para esta evaluación económica, según la Herramienta 25 de la GM. Los valores se expresan en pesos colombianos, para el FR el precio se estableció según le tarifario ISS 2001 más los porcentajes presentados en la tabla 19; el precio de la Anti-CCP se extrajo del Manual Tarifario de la Fundación Santafé de Bogotá (FSB) para el año de 2012. Dado que la evaluación económica está desarrollada en el contexto colombiano no se usan tasas de cambio a otras monedas.







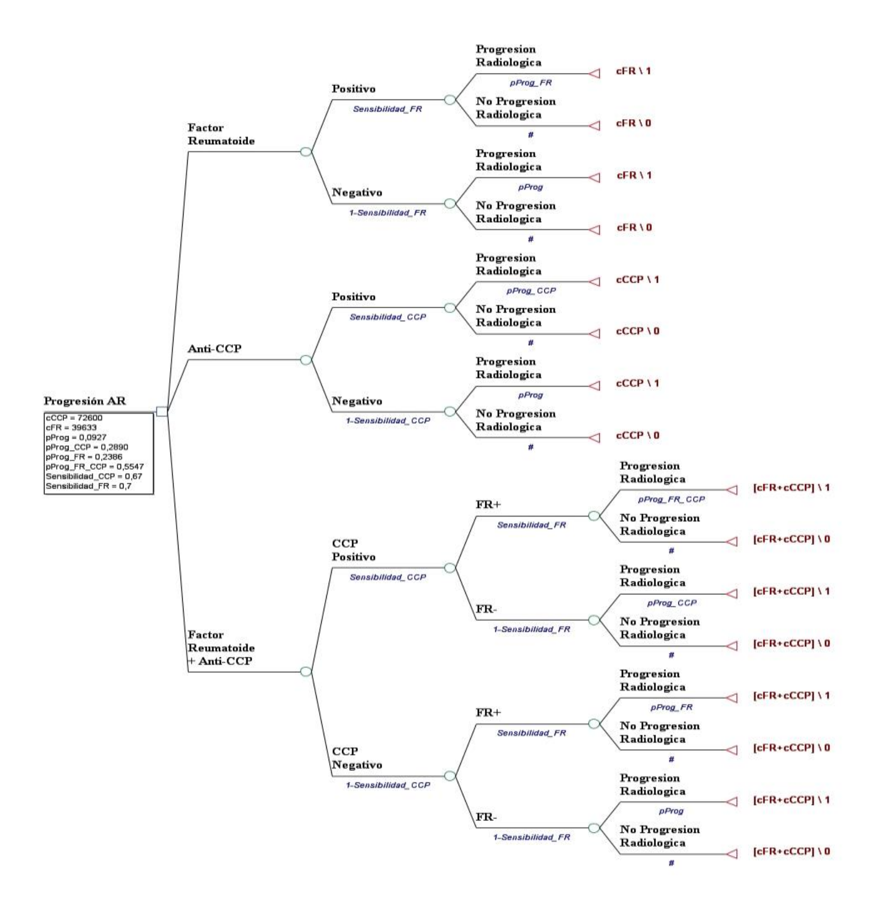
Tabla 11 Reporte estimación de costos – Herramienta 25

Código CUPS	Tipo de servicio	Tasa de utilización (en un año)	Costo unitario de cada servicio	Tasa de descuento	Fuentes de información	Incertidumbre Observaciones
NO POS	Anticuerpo Anticitrulina IGG (b)	1	$ 72.600 (Manual FSB 2012)	0%	Manual Tarifario Fundación Santafé de Bogotá 2012 y Manual Tarifario ISS 2001	Para el análisis de sensibilidad en el caso de la prueba Anticuerpo Anticitrulina IGG se construyeron tres escenarios mediante la valoración del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual emitido por la Fundación Santafé de Bogotá 2012 con descuentos respectivos del 25%, 30% y 48 % Para el análisis de sensibilidad en el caso de la prueba FR (R.A.) cuantitativo por Nefelometría se construyeron tres escenarios mediante la valoración del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual emitido por el Instituto de Seguros Sociales 2001 con incrementos respectivos del 25%, 30% y 48 %
906910	FR (R.A) Cuantitativo por Nefelometría (a)	1	$ 30.510 (Manual ISS 2001)	0%		

4.2.3.4.6 Modelamiento

Siguiendo las recomendaciones de buenas prácticas de modelamiento en evaluaciones económicas, en lo posible el modelo debe ser lo menos complejo y que represente la realidad de la enfermedad, el tratamiento y el seguimiento. De acuerdo al marco temporal definido para el estudio y el tipo de desenlace; se consideró que la mejor forma de representar el análisis de esta evaluación es mediante un árbol de decisiones. Como se mencionó anteriormente, se diseñó un árbol de decisiones en Treeage® para simular los casos AR que podrían presentar progresión radiológica, basados en las características operativas de las pruebas, comparando el FR versus Anti-CCP en forma independiente o el uso de las dos pruebas combinadas como se representa en la Figura 20.

Figura 20. Árbol de decisión



4.2.3.4.7 Supuestos del modelo

En la construcción del modelo se utilizaron los siguientes supuestos:

- A todos los pacientes diagnóstico confirmado de Artritis Reumatoide, se les aplica las pruebas de FR, Anti-CCP en forma independiente o las dos pruebas en serie
- Los riesgos derivados de la toma de muestras para las pruebas evaluadas son mínimos, por tal razón no son tenidos en cuenta en el modelo
- Se consideró la prevalencia de Artritis Reumatoide reportada para países en vía de desarrollo, en estudios de corte transversal que cumplieron los criterios ACR 1987 [14]

- La disponibilidad a pagar en el contexto colombiano es de un PIB per cápita para el año 2013 y un análisis adicional considerando la UPC (COP 14.998.180, USD 8.025) 15

4.2.3.4.8 Resumen de los parámetros del modelo

Tabla 12 Parámetros empleados en el modelo

Variable	Caso base	Rango		Fuente
		Mínimo	Máximo	
Sensibilidad FR	0,70	0,66	0,73	Whiting et al., 2010
Sensibilidad Anti-CCP	0,67	0,64	0,70	Whiting et al., 2010
Prob. progresión FR	0,239	0,152	0,325	Whiting et al., 2010
Prob. progresión CCP	0,289	0,197	0,381	Whiting et al., 2010
Prob. progresión Anti-CCP + FR	0,555	0,454	0,655	Whiting et al., 2010
Prob. de progresión sin prueba	0,093	0,034	0,151	Whiting et al., 2010
Costo FR	$ 39.633	$ 38.137	$ 45.154	Manual FSB 2012
Costo CCP	$ 72.600	$ 58.080	$ 87.120	Manual FSB 2012

4.2.3.4.9 Análisis y resultados

4.2.3.4.9.1 Análisis de costo efectividad

La Figura 21 y Tabla 20, presentan los resultados del estudio en donde se muestra la distribución de las alternativas en el plano de costo efectividad, apreciándose que debido a la presencia de la dominancia extendida sobre los Anti-CCP, los Anti-CCP son más efectivos que el FR y las pruebas en conjunto (Anti-CCP+FR) son más efectivas que las Anti-CCP; sin embargo, el RCEI ($ 1.121.670) entre FR y Anti-CCP es mayor que el RCEI ($ 250,340,8) entre Anti-CCP y las pruebas en conjunto, adicionalmente la prueba

de Anti-CCP está excluida de la frontera de eficiencia, por tal razón es eliminada y el análisis contempla solo las alternativas restantes.

Figura 21. Análisis de costo – efectividad

$114000
$109000
$104000
$99000
$94000
$89000
$84000
$79000
$74000
$69000
$64000
$59000
$54000
$49000
$44000
$39000
Costo
0,19 0,22 0,25 0,28 0,31 0,34 0,37
Efectividad
FR
Anti-CCP
FR + Anti-CCP
Dominancia extendida
0,546 <= k <= 0,843

Tabla 13 Análisis de resultados de costo – efectividad

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RCEI
FR	$39.633	$0	0,1948	0	0
Anti-CCP	$72.600	$32.967	0,2242	0,0293	1.121.670
FR y Anti-CCP	$112.233	$39.633	0,3825	0,1583	250.340,8

En la Tabla 30, se presenta la información de las alternativas a comparar al eliminar la prueba Anti-CCP. La efectividad de las pruebas en conjunto aumenta en un 18,77% comparada con el uso del FR solo.

Tabla 14 Análisis de resultados de costo – efectividad

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RCEI

FR	$39.633	$0	0,1948	0	0
FR y Anti-CCP	$112.233	$72.600	0,3825	0,1877	386.787,43

Pronosticar un caso adicional de progresión radiológica con el uso de las pruebas en conjunto (FR+Anti-CCP) tiene un costo de $386.787,43 (RCEI).

4.2.3.4.9.2 Análisis de incertidumbre

4.2.3.4.9.2.1 Análisis de sensibilidad determinístico

En la Figura 22, se presenta el análisis de sensibilidad univariado en el diagrama de tornado, que permite observar las variables que afectan la razón de costo-efectividad incremental de las dos alternativas más costosas y más efectivas que forman la frontera de eficiencia (FR versus FR+Anti-CCP).

Figura 22. Análisis de sensibilidad

El análisis de tornado identifica las variables responsables de la incertidumbre en el modelo, en este caso el RCEI se afectaría principalmente por:

- La probabilidad de progresión detectada por las pruebas en conjunto impactan en un 40,15% sobre la RCEI
- La probabilidad de progresión con el FR impacta en un 28,52%
- El costo de la prueba de Anti-CCP la cual impacta en un 22,36%
- La probabilidad de progresión detectada con Anti-CCP aporta en un 5,48%
- La probabilidad de progresión para un caso negativo impacta en un 2,37%.

Estas variables en conjunto afectarían el RCEI en un 98,74%, por tal razón se someterán al análisis probabilístico de sensibilidad.

4.2.3.4.9.2.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

La Figura 23 muestra una simulación de Montecarlo con 1000 iteraciones que representa el análisis de sensibilidad de las variables identificadas en el diagrama de tornado (especificidad de las pruebas en serie, especificidad del factor Anti-CCP y costo del FR), utilizando las funciones de distribución y paramentos mostrados en la Tabla 31 (Distribuciones de acuerdo a Briggs et al. 2000[3], con un valor de disposición a pagar igual a un PIB per cápita ($14.998.180).

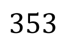
Tabla 15 Distribuciones y parámetros empleados en el análisis de sensibilidad probabilístico

		Parámetros		
Variable	**Distribución**	**α**	**β**	**Fuente**
Progresión_FR	Beta	22,43	71,57	Whiting et al., 2010
Progresión sin prueba		8,71	85,29	
Progresión_CCP		27,17	66,83	
Progresión_FR_CCP		52,14	41,86	
Variable	**Distribución**	**µ**	**σ**	**Fuente**





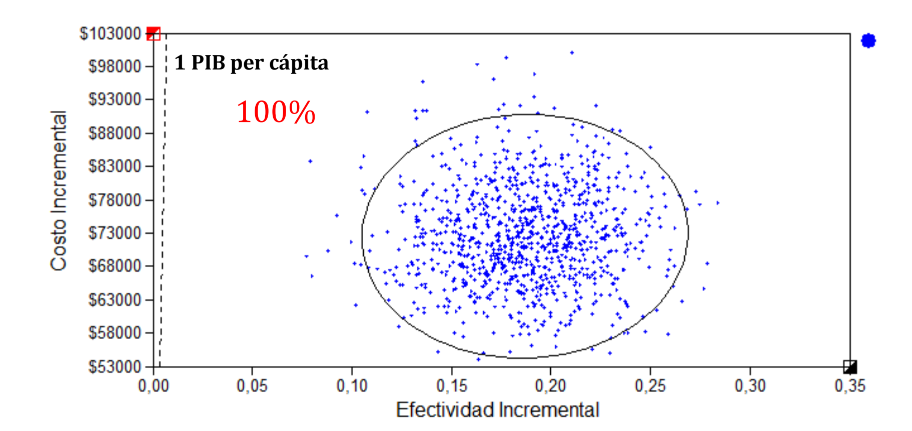




Costo_CCP	Lognormal	11,19	0,1	Manual FSB 2012
Costo_FR	Lognormal	10,58	0,04	Manual FSB 2012

Para el umbral establecido de un PIB per cápita, en el 100% de las estimaciones, el uso de las pruebas en conjunto para el pronóstico de progresión de AR sería costo-efectiva para Colombia, como se observa en la Figura 23.

Figura 23. Análisis de pruebas para el pronóstico de progresión de AR.



Un escenario adicional que aumenta la información para los tomadores de decisiones es expresar el umbral en Unidad de Pago por Capitación (UPC), para el caso del estudio se tomó el valor de $568.944 año 2013 [15]y se representa en la Figura 24. Cuando el umbral es igual a un valor de UPC, en el 95,5% de las estimaciones el uso de las pruebas en conjunto para el pronóstico de progresión de AR sería costo-efectiva para Colombia.



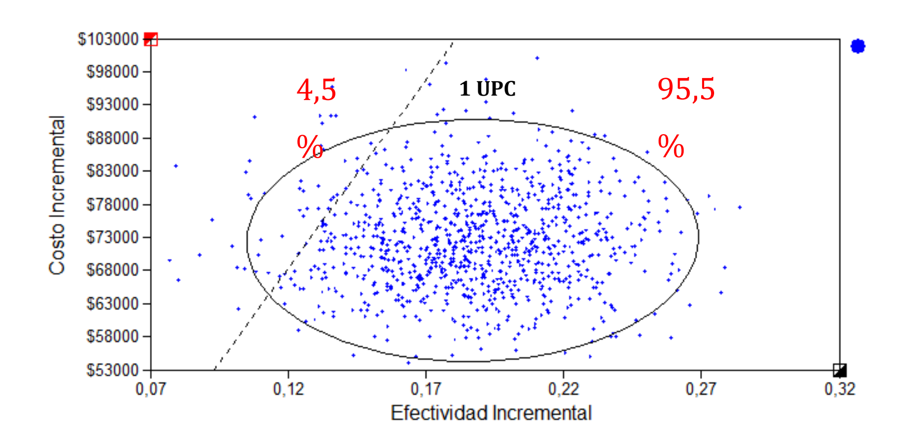








Figura 24. Análisis de sensibilidad probabilístico

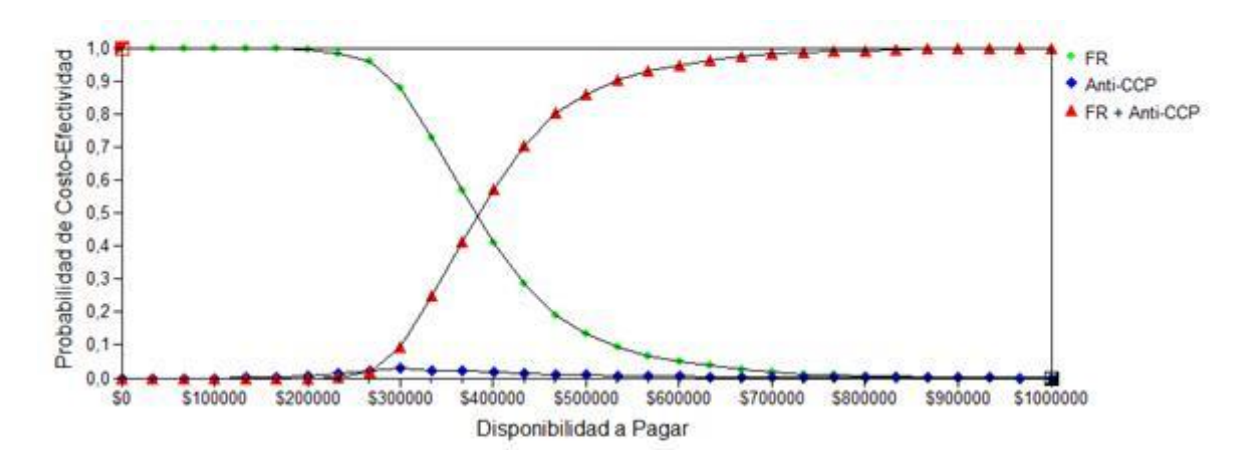


Adicionalmente, la Figura 25 presenta la curva de aceptabilidad en la cual se evalúa la probabilidad que al usar las pruebas en conjunto (Anti-CCP+FR) sea costo-efectivo, a medida que la disposición a pagar (DAP) aumenta (umbrales). En valores de DAP menores a $200.000 el FR es la alternativa costo-efectiva en un 100%, y a valores superiores a $600.000 el uso de las pruebas combinadas son costo-efectivas en más del 90%.






Figura 25. Curva de aceptabilidad



4.2.4 DISCUSIÓN

La prueba que permita un pronóstico de la AR temprana facilita el inicio de tratamientos agresivos minimizando las complicaciones asociadas y las lesiones en los tejidos. Desde la perspectiva estudiada se observa que utilizando la combinación de las dos pruebas (FR + Anti-CCP) se incrementa el pronóstico de la progresión radiológica en pacientes con AR temprana o muy temprana en un 18,77% con un costo incremental de $386.787,43.

El modelo desarrollado tiene algunas limitaciones que se deben tener en cuenta en el momento de generalizar sus resultados, con respecto a la perspectiva del tercer pagador -Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. El comportamiento de las probabilidades de progresión radiológica está soportado por un único estudio [9]; este escenario puede cambiar o ratificarse a medida que se genere más evidencia de calidad en ensayos clínicos que estudien el cuadro clínico y población estudiados en










esta evaluación. Sin embargo, manteniendo las condiciones clínicas propuestas y las variables componentes del costo, dejando que sólo se presenten cambios en los valores unitarios, es de esperar que los resultados tengan las mismas tendencias en otros escenarios.

Los resultados del preste estudio no tienen antecedentes publicados que permitan un análisis comparativo.

Adicionalmente, en el aspecto de disponibilidad y acceso de la tecnología, el escenario evaluado, permite que la sociedad colombiana cuente con mayor información, para que los tomadores de decisiones mejoren la asignación de recursos, aumentando el impacto en la eficiencia técnica y productiva del sistema de atención en salud de los colombianos.

Finalmente con respecto a las consideraciones éticas el presente estudio se considera una investigación sin riesgo dado que emplean técnicas y métodos de investigación documental sin intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta". La información de costos se tomó de fuentes oficiales, en ningún momento se manejaron datos de identificación. En adición, los autores declaran no tener intereses que puedan interferir en el diseño del estudio, recolección de la información, análisis e interpretación de los resultados y escritura del documento final.

El Ministerio de Salud de la Republica de Colombia financió el análisis de costo-efectividad realizado, adicionalmente el seguimiento e interventoría fue realizado por

el Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología e Innovación y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud de Colombia.

4.2.5 CONCLUSIÓN

La combinación del factor reumatoide (FR) y Anticuerpos Anticitrulina (Anti-CCP) es una opción costo-efectiva en el pronóstico de pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana en el contexto colombiano.

4.3 PREGUNTA 9: ¿CUÁL ES LA COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON DOS O MÁS FARMES NO BIOLÓGICOS COMPARADOS CON LA COMBINACIÓN DE UN BIOLÓGICO Y UN FARME NO BIOLÓGICO, EN PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS, CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA O MUY TEMPRANA, CON DOS O MÁS FACTORES DE MAL PRONÓSTICO Y CON ALTA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, EN EL CONTEXTO DEL SISTEMA GENERAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD DE COLOMBIA?

4.3.1 SINOPSIS

Con el auge en los últimos años de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide temprana en población adulta, se han presentado diferencias en definir cual es el escenario clínico más adecuado para usar estos biológicos como primera línea. Por tal razón, la siguiente pregunta de evaluación económica, enmarca un cuadro clínico especifico que comprende la actividad de la enfermedad y los factores

de mal pronostico, como parámetros que guíen la elección del tratamiento mas efectivo, seguro y eficiente en el contexto de la practica de la reumatología en Colombia.

Costo-efectividad de la terapia combinada de FARMES no biológicos comparada con la terapia con medicamentos biológicos en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide con dos o más factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.

1) Antecedentes: en el escenario colombiano, no se ha identificado la estrategia costo-efectiva en el tratamiento de la Artritis Reumatoide Temprana (ART) con dos o más factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad.

2) Objetivo: estimar la costo-efectividad del tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos versus la combinación de un FARME mas un biológico.

3) Diseño: árbol de decisión.

4) Fuentes de datos: ensayo clínico controlado (Goekoop-Ruiterman et al., 2005), costo procedimientos tarifario ISS 2001y para medicamentos SISMED 2012.

5) Población: pacientes mayores de 16 años, con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad

6) Horizonte Temporal: 1 año.

7) Perspectiva: perspectiva del SGSSS (Sistema General de Seguridad Social en Salud) – tercer pagador.

8) Intervenciones: Combinación de dos o más FARMEs no biológicos versus combinación de un biológico y un FARME no biológico (metotrexate).

9) Medición de Resultados: remisión de la enfermedad.

10) Resultados del análisis del caso base: los costos promedio de un caso de remisión logrado en un año con la terapia de FARMEs fue de $1.346.066 y con la terapia combinada de un FARME más un biológico de $31.771.770. En términos de efectividad, se observo un aumento del 3% en la remisión de la enfermedad en un año a favor de la terapia combinada (MTX + biológico) al comprarse con la terapia combinada 2 FARMEs; obtener un caso adicional de remisión en un año con la terapia combinada (MTX + biológico) comparada con la terapia combinada 2 FARMEs tiene un costo incremental de $ 1.014.190.133.

11) Resultados del Análisis de sensibilidad: se realizó un Análisis de sensibilidad probabilístico con simulación de Monte Carlo, suponiendo un umbral establecido de 3 PIB per cápita, en el 70,27 % de las estimaciones, el uso de la alternativa combinada de FARME + biológico está por encima del umbral, y en el 29,73% de las estimaciones es una estrategia dominada ya que es menos efectiva y más costosa que la alternativa con FARMES.

12) Limitaciones: principalmente asociadas a los supuestos del modelo, y la información de efectividad basada en un solo estudio clínico.

La perspectiva del tercer pagador no permite evaluar el impacto sobre la productividad de interés de una perspectiva social.

13) Conclusiones: La combinación de un FARME mas un Biológico, es una opción no costo efectiva en el contexto colombiano para el tratamiento de primera línea de la Artritis Reumatoide temprana en pacientes adultos con actividad alta y con dos mas factores de mal pronostico.

14) Fuente de Financiamiento: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

4.3.2 ENMARCACIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

4.3.2.1 Tipo de evaluación económica

La evaluación económica es de tipo costo – efectividad

4.3.2.2 Ámbito de comparación de la evaluación económica

En Colombia, se está incorporando la evaluación económica de las tecnologías en salud, como soporte para definición y actualización del plan de beneficios en salud y como componente importante en las guías de práctica clínica, esto ha implementado la utilización de los estudios de costo efectividad para evaluar diferentes intervenciones en el contexto de la prestación de servicios de salud en el país.

La evaluación económica de costo efectividad, será insumo para determinar el tratamiento optimo entre combinar medicamentos no biológicos, frente al uso concomitante de un biológico y un no biológico para la farmacoterapia de los pacientes adultos con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, por lo tanto el ámbito de la evaluación económica será intra-patología. Adicionalmente, se define un subgrupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad con la presencia de factores de mal pronóstico, con el objetivo de precisar la población y representar de manera más cercana la realidad de la practica clínica en el ámbito colombiano.






4.3.2.3 Población objetivo

Pacientes mayores a 16 años con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana con alta actividad y con dos o más factores de mal pronóstico.

4.3.2.4 Perspectiva de análisis

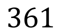
Perspectiva del SGSSS (Sistema General de Seguridad Social en Salud) – tercer pagador.

4.3.2.5 Horizonte temporal

El horizonte temporal que se considera en la evaluación económica es de un año, este periodo de tiempo permite evaluar adecuadamente tanto los costos como los resultados en salud (remisión o baja actividad de la enfermedad) en el grupo de pacientes seleccionados, adicionalmente permiten un acercamiento anual práctico de los resultados acorde a la actividad clínica en el contexto del país.

4.3.2.6 Alternativas clínicas relevantes

Dada la evidencia sobre los resultados en salud y recomendaciones presentadas para el uso de los biológicos en el tratamiento de la artritis reumatoide, y el uso controversial de estos, en cuanto a la actividad de la enfermedad, inicio, dosis y combinaciones; lo cual puede impactar considerablemente la costo efectividad de las practicas actuales de tratamiento de los pacientes en el contexto colombiano. La presente evaluación de










costo efectividad compara las alternativas de tratamiento presentadas a continuación, con base a la evidencia que permite responder la pregunta del presente estudio y respaldan la elección realizada de las intervenciones.

4.3.2.6.1 Alternativas clínicas relevantes

Combinación de dos o más FARMEs no biológicos
Combinación de un biológico y un FARME no biológico (Metotrexate)

4.3.2.6.2 Referente de comparación

Combinación de dos o más FARMEs no biológicos versus combinación de un biológico y un FARME no biológico

4.3.2.7 Desenlaces relevantes en salud e identificación de costos2

4.3.2.7.1 Desenlaces relevantes en salud

Remisión o baja actividad de la enfermedad. Con base en la evidencia y las recomendaciones, los desenlaces mas utilizados en la practica clínica para evaluar efectividad de las intervenciones y hacer seguimiento a los pacientes, son la

[2] Acorde con lo establecido de la Guía Metodológica en los pasos 21 y 22 se desarrollará *la medición y valoración de los desenlaces en salud* y la *medición, valoración y estimación de los costos y modelamiento* para cada una de las EE respectivamente.

remisión o diminución de la actividad de la enfermedad, adicionalmente son los mas probables y prácticos de medir en el marco temporal del presente estudio.

4.3.2.7.2 Identificación de costos

Los costos médicos directos corresponden a los generados por las intervenciones que se hacen en cada brazo de comparación. Estos eventos generadores de costos se clasifican en medicamentos, procedimientos e insumos médicos.

Se determinan los costos directos no médicos en los brazos de comparación para eventos generadores de costo correspondientes a intervenciones que posiblemente sean requeridas para el acceso a una intervención médica directa. No se evalúan los posibles pagos hechos por los pacientes (gastos de bolsillo) con motivos de una intervención médica. Adicionalmente no se tiene en cuenta la posible pérdida de productividad ocasionada por la realización de las intervenciones objeto de comparación, siguiendo las recomendaciones de la GM.

4.3.3 ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE NOVO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS

4.3.3.1 Revisiones de evaluaciones económicas existentes en la literatura

- ACP Journal Club <1991 to October 2013>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2013>
- Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2013>
- Health Technology Assessment <4th Quarter 2013>





- NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2013>
- Ovid MEDLINE(R) <1946 to October Week 5 2013>
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 08, 2013>

Tabla 16. Términos y estrategia de búsqueda empleados a través de la plataforma OVID

1 Arthritis, Rheumatoid/ exp	19 (golimumab).tw.
2 (arthritis adj5 rheumatoid).tw.	20 (certolizumab).tw.
3 (early adj5 arthritis adj5 rheumatoid).tw.	21 (rituximab).tw.
4 or/1-3	22 (tocilizumab).tw.
5 (DMARD).tw.	23 (abatacept).tw.
6 (hydroxychloroquine).tw.	24 (anakinra).tw.
7 (leflunomide).tw.	25 (biologic$)tw.
8 (methotrexate).tw.	26 or/12-25
9 (minocycline).tw.	27 (economic adj5 analysis).tw.
10 (sulfasalazine).tw.	28 (health adj5 economics).tw.
11 or/5-10	29 (cost-utility).tw.
12 (tntr-fc).tw.	30 (costutility).tw.
13 (tnf adj5 inhibitor).tw.	31 (cost-benefit).tw.
14 (anti-tnf$).tw.	32 (costbenefit).tw.
15 (antitnf#).tw.	33 (cost-effectiveness).tw.
16 (infliximab).tw.	34 (costeffectiveness).tw.
17 (etanercept).tw.	35 or/27-34
18 (adalimumab).tw.	35 4 and 11 and 26 and 35







De acuerdo con el objetivo de la evaluación económica, los artículos a considerar cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

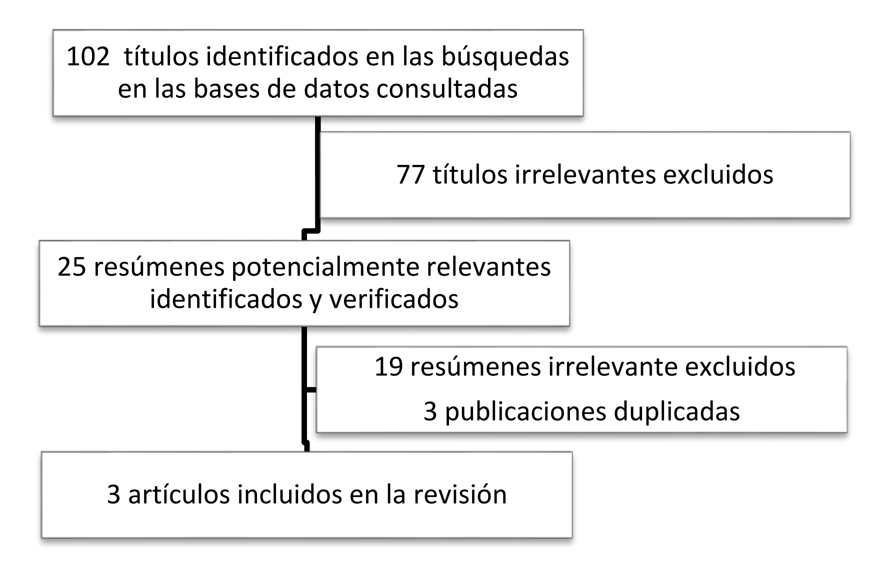
- Evaluaciones de costos efectividad, costo utilidad o costo beneficio.
- Evaluaciones económicas realizadas desde la perspectiva del tercer pagador, en la que se compara el uso de un FARME o combinación de FARMEs no biológico versus el uso de un FARME biológico + un FARME no biológico en el tratamiento de la Artritis Reumatoide temprana o muy temprana
- Evaluaciones económicas en pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad

Por su parte, los criterios de exclusión de artículos fueron:

- Estudios de minimización de costos
- Evaluaciones económicas en pacientes menores de 16 años

En la Figura 1 se ilustra los resultados de las búsquedas realizadas en las bases enunciadas:

Figura 1. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica de la pregunta 1 GAIAR



Fuente: Adaptación de los autores de CRD - Systematic Reviews

Acorde con los criterios establecidos se encontraron tres artículos para ser examinados con la Herramienta 19, sugerida por la Guía Metodológica (GM) en su anexo 1.

4.3.3.2 Síntesis de la lectura crítica de la literatura económica

En el estudio de Tosh 2011 se comparó la costo-utilidad de la monoterapia con medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs) versus estrategias de combinación de FARMEs (estrategia de comparación en paralelo, combinación "step-up", combinación "step-up" intensiva, combinación "step-down" combinados a su vez o no con esteroides). Los costos fueron calculados desde la perspectiva del tercer pagador y la utilidad se midió en términos de AVAC. Con una disponibilidad a pagar de 20.000 libras esterlinas (£) por AVAC adicional. En este estudio la estrategia con más probabilidad de ser costo-efectiva fue la combinación "step-down" (probabilidad de ser

óptima = 0,50), o la terapia intensiva, consistente en la combinación de 3 FARMEs diferentes (probabilidad de ser óptima = 0,43). La estrategia intensiva tuvo un costo adicional por AVAC ganado de £ 27,392 comparada con la estrategia “step-down”. Las otras estrategias de combinación se encontraron con baja probabilidad de ser costo-efectivas en comparación con la estrategia de monoterapia. Los autores concluyeron que es probable que algunas estrategias de combinación de FARMEs (intensiva o “step-down”) sean costo-efectivas comparada con la estrategia de monoterapia con algún FARME.

El estudio de Davies 2011, correspondió a una evaluación de costo-utilidad en la que se realizó un análisis desde dos perspectivas, la del tercer pagador y la de la sociedad, se comparó distintas secuencias y combinaciones de FARMEs no biológicos con FARMEs biológicos (Etarnecept, Adalimumab e Infliximab). Se empleó un modelo de ciclos con repeticiones cada 6 meses. Como resultados el costo por AVAC obtenido con la estrategia Adalimumab + Metotrexate (MTX) fue de US$47,157 excluyendo las pérdidas de productividad, y US$19,663 dólares incluyendo las pérdidas de productividad. Este estudio concluyó que las estrategias que comprendían las combinaciones de un anti-TNF y Metotrexate, producían un mayor número de AVAC’s; siendo Adalimumab + MTX la combinación dominante sobre las combinaciones de Infliximab + MTX y Etarnecept + MTX.

El artículo de Schipper 2011, es una evaluación costo-utilidad que comparó el uso de tres estrategias secuenciales de combinación de FARMEs no biológicos y FARMEs biológicos desde la perspectiva del tercer pagador, empleando un modelo de ciclos de Markov (ciclos de 3 meses). Los datos de efectividad fueron extraídos de dos cohortes: la cohorte de incepción para Artritis Reumatoide de Nijmegen y el registro holandés

para el monitoreo de la Artritis Reumatoide (del inglés Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring "DREAM"). El porcentaje de pacientes en remisión y el número de AVAC que se obtuvieron en las tres estrategias fueron similares, pero los costos fueron marcadamente más altos para las estrategias de combinación (Leflunomide + MTX o AntiTNF + MTX), teniendo un costo por AVAC adicional de €138.028 desde la perspectiva del tercer pagador y €136.150 desde la perspectiva de la sociedad. El porcentaje de pacientes en remisión y el número de AVAC fueron comparables entre las tres estrategias. A partir de una combinación (MTX más LEF o anti- TNF) fue más costosa que iniciar con MTX solo, lo que genera una relación costo-efectiva incremental desfavorable para el inicio de anti-TNF versus MTX. Se concluye que debido a la similar efectividad que tienen tanto la monoterapia con MTX, como la terapia combinada con un Anti-TNF, que la monoterapia con MTX es la opción más costo-efectiva.

4.3.3.3 Definición de la realización de una evaluación económica de novo

Según los resultados de las búsquedas en las bases de datos consultadas, no existe una evaluación económica de costo-efectividad que en una población de pacientes mayores a 16 años, con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad, compare el tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos con la combinación de un biológico y un FARME no biológico, por tal razón se requiere la realización de una evaluación económica de "novo".

4.3.3.4 Desarrollo de las evaluaciones económicas

4.3.3.4.1 Unidad de resultado

La unidad de resultado para la evaluación económica corresponde a remisión.

4.3.3.4.2 Medición para la evaluación económica

Número de casos medidos con un DAS menor a 2,6 al año.

4.3.3.4.3 Valoración

Los resultados se expresan en unidades naturales, dichas unidades se seleccionaron cumpliendo los requisitos de cardinalidad mencionados en la GM. Aunque la recomendación de la GM consiste en utilizar mediciones de calidad de vida, por razones prácticas, acepta utilizar como unidad natural de desenlace las medidas que se expresen claramente en números. Este es el caso de la presente evaluación económica.

4.3.3.4.4 Síntesis de la evidencia

Un ensayo clínico controlado calificado como evidencia de alta calidad (Goekoop-Ruiterman et al., 2005),documentó que los pacientes en terapia combinada presentaron mayor frecuencia de remisión clínica (RR: 1,74; IC 95%:; 1,54 a 1,98) y con menor frecuencia progresión radiográfica de la enfermedad (RR 1,30; IC 95%:; 1,01 a 1,68). Este ensayo fue llevado a cabo con 508 participantes, evaluó la efectividad de cuatro esquemas terapéuticos diferentes, en pacientes con Artritis Reumatoide temprana con

duración de la enfermedad menor a 2 años y sin exposición a tratamiento previo con FARME (a excepción de antimaláricos). Los esquemas empleados incluyeron: 1. Monoterapia secuencial (FARME no biológico), 2. Terapia combinada escalonada (FARME no biológico), 3. Inicio de dos FARME combinado con Prednisolona y 4. Terapia combinada con un medicamento biológico (Infliximab).

Los participantes caracterizaron incluir una alta proporción de mujeres, tener ≥ seis articulaciones activas (recuento articular 66), una velocidad de sedimentación globular ≥ 28mm/hr, un puntaje de DAS28 de 4,3 a 4,5 y una alta prevalencia de Factor Reumatoide positivo (64% a 67%).

4.3.3.4.5 Medición, valoración y estimación de los costos

En la Tabla 3 se presenta el reporte estimación de costos para esta evaluación económica, según la Herramienta 25 de la GM. Los valores se expresan en pesos colombianos, para los precios de los medicamentos el año base es el 2012 reportados en la base SISMED, para los medicamentos de precio regulado se tomó como información la circular respectiva, para los procedimientos los precios según le tarifario ISS 2001 más los porcentajes presentados en la tabla 4. Dado que la evaluación económica esta desarrollada en el contexto colombiano no se usan tasas de cambio a otras monedas.

Tabla 17. Reporte estimación de costos medicamentos – Herramienta 25

Principio Activo	Nombres Comerciales autorizados en Colombia por Invima	Tasa de utilización mg totales (un año)	Costo unitario mg	Tasa de descuento	Fuentes de información	Incertidumbre Observaciones
INFLIXIMAB	**REMICADE®**	2400	$ 19.093,49	0%	Circular 04 Nov 08 2012	En el caso de los costos por se debe tener en cuenta que este medicamento puede ser administrado mediante vía oral e intravenosa. Para lo cual se consultó con expertos y el uso en pacientes con tratamiento en Artritis reumatoide es 70% vía oral y 30% vía intravenosa. La Sulfazalazina posee dos esquemas de dosificación para lo cual se presentan los consumos de medicamento por separado.
ABATACEPT	**ORENCIA®**	10500	$ 3.725,69	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
GOLIMUBAB	**SIMPONI®**	600	$ 56.251,66	0%	SISMED 2012	
ADALIMUBAB	**HUMIRA®**	960	$ 35.347,20	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
ETANERCEPT	**ENBREL®**	2400	$ 12.841,15	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
TOCILIZUMAB	**ACTEMRA®**	6720	$ 3.975,03	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
CERTOLIZUMAB	**CIMZIA®**	4800	$ 4.814,46	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
METOTREXATE	**METOTREXATE**	1300	$ 231,05	0%	SISMED 2012	
METOTREXATE	**METOTREXATE**	780	$ 53,33	0%	SISMED 2012	
ACIDO FOLICO	**ACIDO FOLICO**	364	$ 32,00	0%	SISMED 2012	
PREDINISONA O PRESDNISOLONA	**PREDINISONA O PRESDNISOLONA**	6037,5	$ 26,19	0%	SISMED 2012	
SULFAZALAZINA	**SULFAZALAZINA**	91000	$ 0,80	0%	SISMED 2012	
SULFAZALAZINA	**SULFAZALAZINA**	182000	$ 0,80	0%	SISMED 2012	
HIDROXICLOROQUINA	**HIDROXICLOROQUINA**	145600	$ 0,06	0%	SISMED 2012	

Tabla 18. Reporte estimación de costos administración medicamentos – Herramienta 25

Código CUPS	Tipo de servicio	Tasa de utilización (en un año)	Costo anual	Tasa de descuento	Fuentes de información	Incertidumbre Observaciones
992504	Administración Poliquimioterapia INFLIXIMAB	8	1.885.046,40	0%	Manual Tarifas ISS 2001	Para el análisis de sensibilidad se construyeron tres escenarios mediante la valoración del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual de tarifas ISS con rangos de aumento respectivos del 25%, 30% y 48 %
992504	Administración Poliquimioterapia ABATACEPT	13	3.063.200,40	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia GOLIMUBAB	12	2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia ADALIMUBAB	12	2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia ETANERCEPT	12	2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia TOCILIZUMAB	12	2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia CERTOLIZUMAB	12	2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia METOTREXATE INTRAVENOSO	12	2.827.569,60	0%		

4.3.3.4.6 Modelamiento

Siguiendo las recomendaciones de buenas practicas de modelamiento en evaluaciones económicas, en lo posible el modelo debe ser lo menos complejo y que represente la realidad de la enfermedad, del tratamiento y el seguimiento.

En las evaluaciones económicas publicadas en artritis reumatoide se han utilizados diferentes modelos, desde los mas sencillos como los arboles de decisión, hasta los mas complejos como los modelos Markov y simulación de eventos discretos que depende mucho de los objetivos de la evaluación.

Adicionalmente de acuerdo al marco temporal definido para el estudio y el tipo de desenlace; se considero que el análisis de decisión para este modelo la mejor forma de representarlo es mediante un árbol.

Se diseñó un árbol de decisiones en Treeage® para simular el tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico, como se observa en la Figura 2.







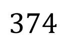
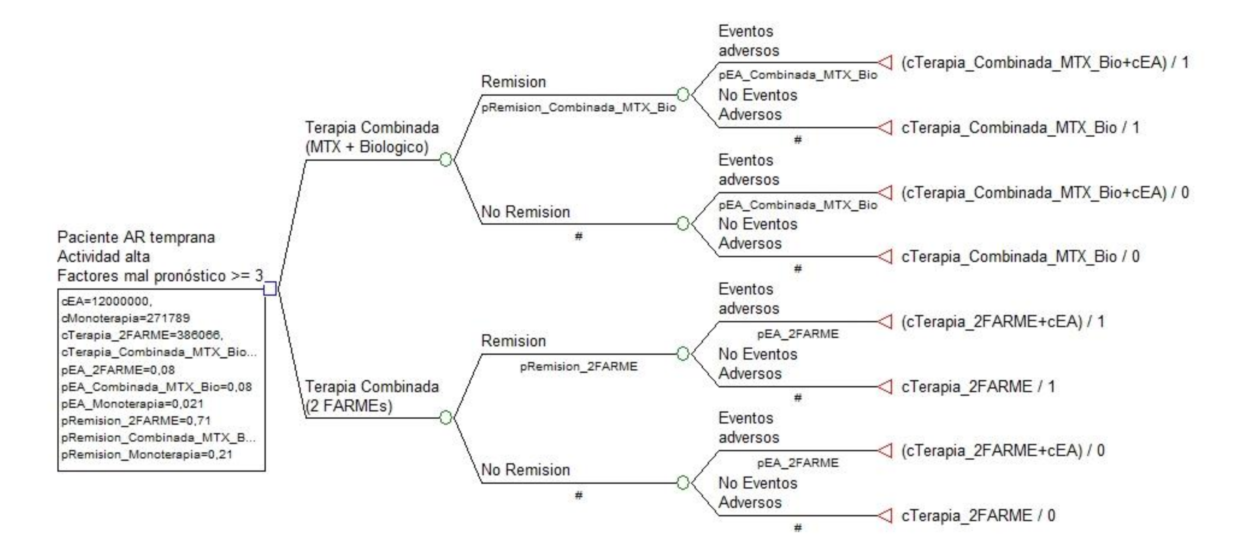


Figura 2. Árbol de decisión del tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico



4.3.3.4.7 Supuestos del modelo

En la construcción del modelo se utilizaron los siguientes supuestos:

- Con base en la evidencia[2] se considera que la efectividad y la frecuencia de eventos adversos, entre las diferentes alternativas de biológicos es similar.
- Se consideró como evento adverso de importancia el relacionado con infección grave
- Se asumió para los costos de la terapia biológica, el promedio de las diferentes alternativas de terapia biológica, el valor mínimo de la alternativa más barata y el valor máximo de la alternativa más costosa
- Para el caso de los valores mínimo y máximo no reportados en las fuentes mencionadas, se empleó la siguiente expresión para el cálculo del intervalo de confianza para una proporción Briggs, 2000[3]:










$$\hat{p} - 1.96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}} \leq p \leq \hat{p} + 1.96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}}$$

4.3.3.4.8 Resumen de los parámetros del modelo

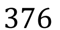
Tabla 19 Parámetros empleados en el modelo

Variable	Caso base	Rango		Fuente
		Mínimo	Máximo	
Probabilidad de Remisión Terapia combinada MTX + Biológico	0,74	0,66	0,81	Goekoop-Ruiterman et al., 2005
Probabilidad de Remisión Terapia combinada 2 FARMEs	0,71	0,63	0,79	Goekoop-Ruiterman et al., 2005
Probabilidad de Evento adverso MTX + Biológico	0,08	0,0324	0,1276	Goekoop-Ruiterman et al., 2005
Probabilidad de Evento adverso 2 FARMEs	0,08	0,0324	0,1276	Goekoop-Ruiterman et al., 2005
Costo Terapia combinada MTX + Biológico	$ 30.811.770	$ 19.897.620	$ 46.113.310	ISS 2001
Costo Terapia combinada 2 FARMEs	$ 386.066	$ 347.569	$ 424.807	ISS 2001
Costo Evento adverso	$ 12.000.000	$ 8.000.000	$ 16.000.000	ISS 2001

4.3.3.4.9 Análisis y resultados

4.3.3.4.9.1 Análisis de costo efectividad



La Figura 3 y Tabla 10, presenta los resultados del estudio en donde se muestra la distribución de las alternativas en el plano de costo efectividad, apreciándose que la de mayor costo y mayor efectividad es la terapia combinada (MTX + biológico).

Los resultados del modelo indican que los costos promedio de un caso de remisión logrado en un año con la terapia triple de FARMEs fue de $1.346.066 y con la terapia combinada de $31.771.770.

Los resultados de efectividad muestran un aumento del 3% en la remisión de la enfermedad en un año a favor de la terapia combinada (MTX + biológico) al comprarse con la terapia combinada2 FARMEs.

Figura 3. Análisis de costo – efectividad del tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico

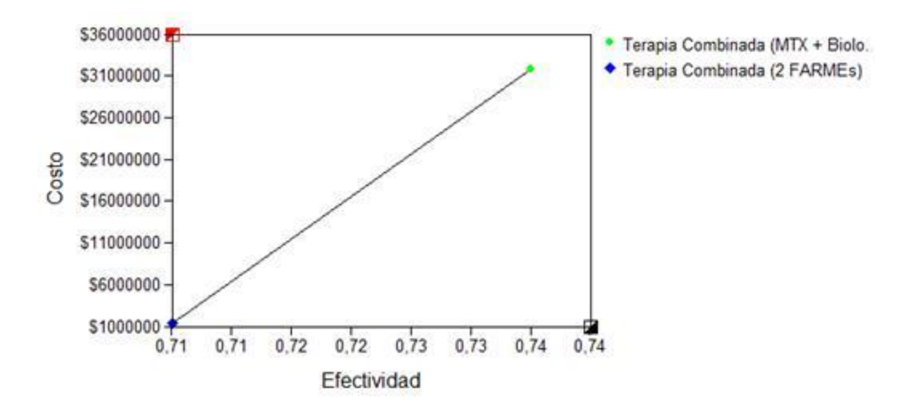


Tabla 20Síntesis de resultados análisis costo – efectividad del tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incrementa l	RCEI







Terapia Combinada (2 FARMEs)	$ 1.346.066		0,71		
Terapia Combinada (MTX + Biológico)	$ 31.771.770	$ 30.425.704	0,74	0,03	$ 1.014.190.133

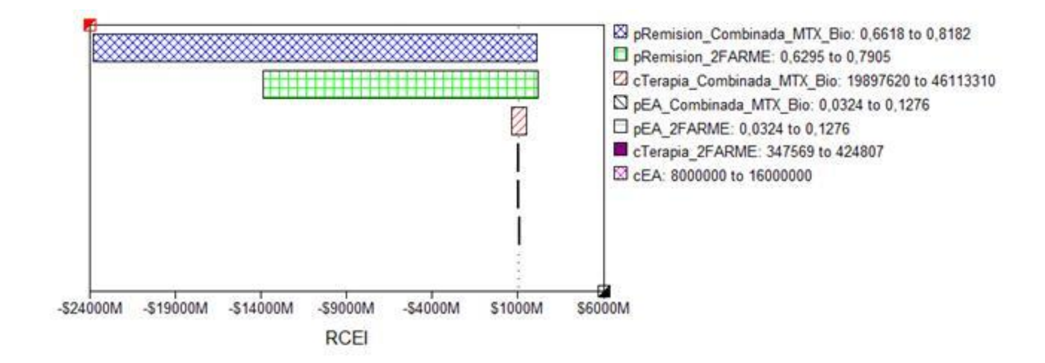
Obtener un caso adicional de remisión en un año con la terapia combinada (MTX + biológico) comparada con la terapia combinada2 FARMEs tiene un costo de $ 1.014.190.133.

4.3.3.4.9.2 Análisis de incertidumbre

4.3.3.4.9.2.1 Análisis de sensibilidad determinístico

En la Figura 4,se presenta el análisis de sensibilidad univariado en el diagrama de tornado, que permite observar las variables que afectan la razón de costo-efectividad incremental de las dos alternativas comparadas.

Figura 4 Análisis de incertidumbre del tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico



El análisis de tornado identifica las variables responsables de la incertidumbre en el modelo, en este caso el RCEI se afectaría principalmente por:

- La probabilidad de remisión con la alternativa combinada con un 72,25%,
- La probabilidad de remisión con la alternativa triple en un 27,66%,
- El costo de la terapia combinada en 0.08%

Las variables en conjunto afectarían la RCEI en un 99,99%, por tal razón se someterán al análisis estocástico de sensibilidad.

4.3.3.4.9.2.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

La Figura 5, representa el análisis de sensibilidad de las variables identificadas en el diagrama de tornado (probabilidad de remisión con las alternativas comparadas y el costo de la terapia combinada), utilizando las funciones de distribución y paramentos mostrados en la Tabla 11, el proceso de re muestreo se realizo mediante la simulación de Montecarlo, con un valor de disposición a pagar igual a 3 PIB per cápita ($44.994.540) como umbral, esto permite evaluar la distribución de los valores de las razones de costo efectividad incremental producto de la simulación.

Figura 5. Análisis de sensibilidad probabilístico tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico

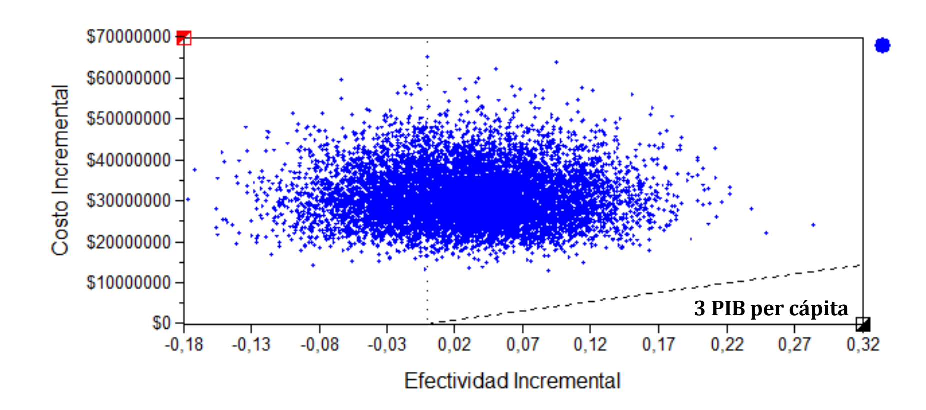


Tabla 21 Distribuciones y parámetros empleados para el análisis de sensibilidad

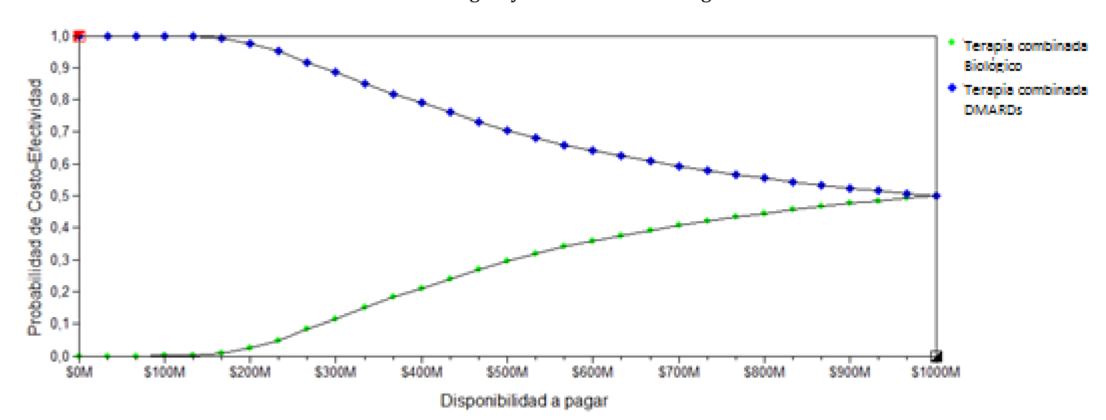
		Parámetros		
Variable	**Distribución**	**A**	**B**	**Fuente**
Remisión terapia Combinada (MTX + Biológico)	Beta	89,44	31,43	Goekoop-Ruiterman et al., 2005
Remisión terapia Combinada (2 FARMEs)		86,66	35,40	
Variable	**Distribución**	**μ**	**Σ**	**Fuente**
Costo terapia Combinada (MTX + Biológico)	Lognormal	17,24	0,210	ISS 2001

Para el umbral establecido de 3 PIB per cápita, en el 70,27 % de las estimaciones, el uso de la alternativa combinada de FARME + biológico está por encima del umbral, y en el 29,73% de las estimaciones es una estrategia dominada ya que es menos efectiva y más costosa que la alternativa triple.

Adicional en la Figura 6,se presenta la curva de aceptabilidad en la cual se evalúa la probabilidad que las dos alternativas de tratamiento comparadas sean costo-efectivas, a medida que la disposición a pagar aumenta (umbrales). Como se aprecia, para que la

alternativa combinada que incluye un medicamento biológico tenga una probabilidad del 50% de ser costo-efectiva se necesita una disposición a pagar mayor 1000 millones de pesos. En este punto (umbral) las dos alternativas tienen igual probabilidad de ser costo efectivas, pero como se muestra el costo de 1000 millones, podría ser un valor muy alto para que el tercer pagador este dispuesto a pagar dicha cantidad. Adicionalmente, se aprecia que en el rango de 0 a 100 millones de pesos incluyendo los 3 PIB per cápita, la alternativa de los FARMES combinados sin biológico son 100% costo efectivos en el marco de la presente evaluación.

Figura 6. Curva de aceptabilidad tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico



4.3.4 DISCUSIÓN

La tendencia de usar los medicamentos biológicos como primera línea para el tratamiento de la artritis reumatoide temprana en pacientes adultos , desde las diferentes perspectivas estudiadas siempre han mostrado un costo muy superior al uso de los FARMES. El presente trabajo muestra la misma tendencia, un costo anual por

caso de remisión logrado con biológicos aproximadamente de 30 veces superior a los FARMES.

Adicionalmente, en términos de costo efectividad los resultados incrementales del presente estudio, muestran una baja probabilidad de que los bilógicos lleguen a ser costo efectivos comparados con los FARMES, como primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide temprana con actividad alta y con más de dos factores de mal pronostico. Este comportamiento se explica principalmente por los altos costo de los biológicos y la mínima diferencia en efectividad.

Como toda evaluación económica soportada en un modelo se tienen limitaciones, en el presente caso, las limitaciones están asociadas principalmente los supuestos. Debido a que esta es una evaluación económica que forma parte de una guía de practica clínica basada en al evidencia, solo se tuvo un ensayo clínico [2] que soporta de manera importante el modelo desarrollado, este escenario puede cambiar o ratificarse a medida que se genere más evidencia de calidad en ensayos clínicos que estudien el cuadro clínico y población estudiados en esta evaluación.

El modelo desarrollado tiene algunas limitaciones que se deben tener en cuenta en el momento de generalizar sus resultados, con respecto a la perspectiva del tercer pagador -Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, dado a que los servicios de atención están bajo la responsabilidad de las promotoras en salud y las instituciones prestadoras, cada una de ellas puede presentar principalmente un patrón de costo que puede cambiar los resultados esperados e incrementales del modelo. Sin embargo, dadas las grandes diferencias en costos de las intervenciones y el comportamiento de las efectividades, las reducciones en el costo deberían ser muy

significativas para que los resultados sean mas favorables para la alternativa de los biológicos. Adicionalmente, manteniendo el cuadro clínico propuesto y las variables componentes del costo, dejando que solo se presenten cambios en los valores unitarios, es de esperar que los resultados tengan las mismas tendencias en otros escenarios.

Dado el tipo de desenlace utilizado (Costo/remisión), esta evaluación económica difiere de las publicadas en el escenario de la artritis temprana donde se tienen los estudios como los de Schipper, Davies y Tosh los tres publicados en el 2011 y los tres presentan diferentes valores de costo por año de vida ajustado por calidad, dependiendo de la perspectiva y de la región, por tal razón no es posible hacer un análisis comparativo mas amplio.

Adicionalmente, en el aspecto de disponibilidad y acceso de la tecnología, el escenario evaluado, permite que la sociedad colombiana cuente con mayor información, para que los tomadores de decisiones mejoren la asignación de recursos, aumentando el impacto en la eficiencia técnica y productiva del sistema de atención en salud de los colombianos.

Finalmente con respecto a las consideraciones ética el presente estudio se considera una investigación sin riesgo dado que emplean técnicas y métodos de investigación documental sin intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. La información de costos se tomó de fuentes oficiales, en ningún momento se manejaron datos de identificación. Adicionalmente, los autores declaran no tener intereses que

puedan interferir en el diseño del estudio, recolección de la información, análisis e interpretación de los resultados y escritura del documento final.

El Ministerio de Salud de la Republica de Colombia financió el análisis de costo efectividad realizado, adicionalmente el seguimiento e interventoría fue realizado por el Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología e Innovación y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud de Colombia.

4.3.5 CONCLUSIÓN

La combinación de un FARME mas un Biológico, es una opción no costo efectiva en el contexto colombiano para el tratamiento de primera línea de la Artritis Reumatoide temprana en pacientes adultos con actividad alta y con dos mas factores de mal pronostico.

4.4 PREGUNTA 10: ¿CUÁL ES LA COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE UN FARME MÁS UN BIOLÓGICO COMPARADOS CON LA MONOTERAPIA, EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA O MUY TEMPRANA, CON DOS O MÁS FACTORES DE MAL PRONÓSTICO Y CON MODERADA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD?

4.4.1 SINOPSIS

Con el auge en los últimos años de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide temprana en población adulta, se han presentado diferencias en definir cual es el escenario clínico más adecuado para usar estos biológicos como primera línea. Por tal razón, la pregunta número dos de evaluación económica, planteada en el siguiente ítem, enmarca un cuadro clínico especifico que comprende la actividad moderada de la enfermedad y los factores de mal pronostico, como parámetros que guíen la elección del tratamiento mas efectivo, seguro y eficiente en el contexto de la practica de la reumatología en Colombia.

Costo-efectividad en Colombia de la monoterapia con FARME no biológico comparada con la terapia combinada de un FARME más un biológico en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide temprana con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad.

1) Antecedentes: en el escenario colombiano, no se ha identificado la estrategia mas costo-efectiva en el tratamiento de la Artritis Reumatoide Temprana (ART) con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad.

2) Objetivo: estimar la costo-efectividad de la monoterapia con un FARME no biológico comparada con la terapia combinada (FARME no biológico + biológico).

3) Diseño: árbol de decisión.

4) Fuentes de datos: ensayo clínico controlado [4].

5) Población: pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad.

6) Horizonte Temporal: 1 año.

7) Perspectiva: perspectiva del SGSSS (Sistema General de Seguridad Social en Salud) – tercer pagador.

8) Intervenciones: monoterapia con FARME no biológico (principalmente metotrexate) comparada con terapia combinada (FARME no biológico + FARME biológico).

9) Medición de Resultados: remisión de la enfermedad.

10) Resultados del análisis del caso base: el manejo de la Artritis Reumatoide con terapia combinada (FARME no biológico + FARME biológico) en pacientes con actividad moderada de la enfermedad tiene un costo promedio por paciente de $31.771.770 anual y se obtiene un aumento en la probabilidad de remisión de 0,063. Obtener un caso adicional de remisión al año con la terapia combinada con biológico comparado con el manejo con monoterapia cuesta $495.999.698.

11) Resultados del Análisis de sensibilidad: se realizó un Análisis de sensibilidad probabilístico, llevando a cabo una simulación de Montecarlo con 10.000 iteraciones para representar el ICER del tratamiento con monoterapia comparado con la combinación de un biológico y un FARME no biológico para el manejo de la con AR temprana o muy temprana. Suponiendo una disponibilidad a pagar de 3 PIB per cápita ($44.994.540) por un caso adicional de remisión, el 100% de las estimaciones son superiores al umbral establecido, en el 20,94% de estos casos la alternativa combinada FARME + Biológico es dominada por ser a la vez más costosa y menos efectiva que la alternativa monoterapia.

12) Limitaciones: aunque el horizonte temporal en este caso es de solamente 1 año (que se puede considerar corto en el modelamiento de una enfermedad crónica como la AR), si fuera más extenso, las tendencias observadas se mantendrían a favor de la monoterapia con un FARME no biológico.

13) Conclusiones: la alternativa más costo-efectiva en el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad es la monoterapia con un FARME no biológico.

14) Fuente de Financiamiento: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

4.4.2 ENMARCACIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

4.4.2.1 Tipo de evaluación económica

La evaluación económica es de tipo costo – efectividad

4.4.2.2 Ámbito de comparación de la evaluación económica

En Colombia, se está incorporando la evaluación económica de las tecnologías en salud, como soporte para definición y actualización del plan de beneficios en salud y como componente importante en las guías de práctica clínica, esto ha implementado la utilización de los estudios de costo efectividad para evaluar diferentes intervenciones en el contexto de la prestación de servicios de salud en el país.

La evaluación económica será insumo para determinar el tratamiento combinado un FARME + un biológico comparados con la monoterapia como tratamiento de Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, por lo tanto el ámbito de la evaluación económica será intra-patología, Adicionalmente, se define un subgrupo de pacientes

con moderada actividad de la enfermedad y con la presencia de factores de mal pronóstico, con el objetivo de precisar la población y representar de manera más cercana la realidad de la practica clínica en el ámbito colombiano.

4.4.2.3 Población objetivo

Pacientes mayores a 16 años con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana con moderada actividad y con dos o más factores de mal pronóstico

4.4.2.4 Perspectiva de análisis

La evaluación económica se realiza desde la perspectiva del SGSSS (Sistema General de Seguridad Social en Salud) – tercer pagador

4.4.2.5 Horizonte temporal evaluación económica

El horizonte temporal que se considera en la evaluación económica es de un año, este periodo de tiempo permite evaluar adecuadamente tanto los costos como los resultados en salud (remisión o baja actividad de la enfermedad) en el grupo de pacientes seleccionados, adicionalmente permiten un acercamiento anual práctico de los resultados acorde a la actividad clínica en el contexto del país.

4.4.2.6 Alternativas clínicas relevantes

Dada la evidencia sobre los resultados en salud y recomendaciones presentadas para el uso de los biológicos en el tratamiento de la artritis reumatoide, y el uso controversial de estos, en cuanto a la actividad de la enfermedad, inicio, dosis y combinaciones; lo cual puede impactar considerablemente la costo efectividad de las practicas actuales de tratamiento de los pacientes en el contexto colombiano. La presente evaluación de costo efectividad compara las alternativas de tratamiento presentadas a continuación, con base a la evidencia que permite responder la pregunta del presente estudio y respaldan la elección realizada de las intervenciones.

4.4.2.6.1 Alternativas clínicas relevantes

Monoterapia
Terapia combinada (FARME + Biológico)

4.4.2.6.2 Referente de comparación

Monoterapia (basada principalmente en Metotrexate).

4.4.2.7 Desenlaces relevantes en salud e identificación de costos3

4.4.2.7.1 Desenlaces relevantes en salud

[3] Acorde con lo establecido de la Guía Metodológica en los pasos 21 y 22 se desarrollará *la medición y valoración de los desenlaces en salud* y la *medición, valoración y estimación de los costos y modelamiento* para cada una de las EE respectivamente.

Remisión o baja actividad de la enfermedad. Con base en la evidencia y las recomendaciones, los desenlaces mas utilizados en la practica clínica para evaluar efectividad de las intervenciones y hacer seguimiento a los pacientes, son la remisión o diminución de la actividad de la enfermedad, adicionalmente son los mas probables y prácticos de medir en el marco temporal del presente estudio.

4.4.2.7.2 Identificación de costos

Los costos médicos directos corresponden a las intervenciones que se hacen en cada brazo de comparación. Estos eventos generadores de costos se clasifican en medicamentos, procedimientos e insumos médicos.

Se determinan los costos directos no médicos en los brazos de comparación para eventos generadores de costo correspondientes a intervenciones que posiblemente sean requeridas para el acceso a una intervención médica directa. No se evalúan los posibles pagos hechos por los pacientes (gastos de bolsillo) con motivos de una intervención médica. Adicionalmente no se tiene en cuenta la posible pérdida de productividad ocasionada por la realización de las intervenciones objeto de comparación, siguiendo las recomendaciones de la GM.

4.4.3 ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE NOVO DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS







4.4.3.1 Revisiones de evaluaciones económicas existentes en la literatura

- ACP Journal Club <1991 to October 2013>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2013>
- Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2013>
- Health Technology Assessment <4th Quarter 2013>
- NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2013>
- Ovid MEDLINE(R) <1946 to October Week 5 2013>
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 08, 2013>

Tabla 22Términos y estrategia de búsqueda empleados a través de la plataforma OVID

1 Arthritis, Rheumatoid/ exp	19 (golimumab).tw.
2 (arthritis adj5 rheumatoid).tw.	20 (certolizumab).tw.
3 (early adj5 arthritis adj5 rheumatoid).tw.	21 (rituximab).tw.
	22 (tocilizumab).tw.
4 or/1-3	23 (abatacept).tw.
5 (FARME).tw.	24 (anakinra).tw.
6 (hydroxychloroquine).tw.	25 (biologic$)tw.
7 (leflunomide).tw.	26 or/12-25
8 (methotrexate).tw.	27 (economic adj5 analysis).tw.
9 (minocycline).tw.	28 (health adj5 economics).tw.
10 (sulfasalazine).tw.	29 (cost-utility).tw.
11 or/5-10	30 (costutility).tw.
12 (tntr-fc).tw.	31 (cost-benefit).tw.
13 (tnf adj5 inhibitor).tw.	32 (costbenefit).tw.
14 (anti-tnf$).tw.	33 (cost-effectiveness).tw.
15 (antitnf#).tw.	34 (costeffectiveness).tw.











16 (infliximab).tw. 17 (etanercept).tw. 18 (adalimumab).tw.	35 or/27-34 35 4 and 11 and 26 and 35

De manera paralela se realizó una búsqueda en la base de datos EMBASE (Ver Tabla 13):

Tabla 23Términos y estrategia de búsqueda empleados a través de la plataforma EMBASE

1 Arthritis, Rheumatoid/exp	18 (adalimumab):ab,ti
2 (arthritis NEAR/5 rheumatoid):ab,ti	19 (golimumab):ab,ti
3 (early NEAR/5 arthritis NEAR/5 rheumatoid):ab,ti	20 (certolizumab):ab,ti 21 (rituximab):ab,ti
4 or/1-3	22 (tocilizumab):ab,ti
5 (FARME):ab,ti	23 (abatacept):ab,ti
6 (hydroxychloroquine):ab,ti	24 (anakinra):ab,ti
7 (leflunomide):ab,ti	25 (biologic*)tw.
8 (methotrexate):ab,ti	26 or/12-25
9 (minocycline):ab,ti	27 (economic NEAR/5 analysis):ab,ti
10 (sulfasalazine):ab,ti	28 (health NEAR/5 economics):ab,ti
11 or/5-10	29 (cost-utility):ab,ti
12 (tntr-fc):ab,ti	30 (costutility):ab,ti
13 (tnf NEAR/5 inhibitor):ab,ti	31 (cost-benefit):ab,ti
14 (anti-tnf*):ab,ti	32 (costbenefit):ab,ti
15 (antitnf#):ab,ti	33 (cost-effectiveness):ab,ti
16 (infliximab):ab,ti	34 (costeffectiveness):ab,ti





17 (etanercept):ab,ti	35 or/27-34 35 #4 and #11 and #26 and #35

De acuerdo con el objetivo de la evaluación económica, los artículos a considerar cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Evaluaciones económicas de costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio.
- Evaluaciones económicas realizadas desde la perspectiva del tercer pagador, en la que se compara el uso de un FARME + un biológico versus la monoterapia en el tratamiento de la Artritis Reumatoide temprana o muy temprana
- Evaluaciones económicas que tengan como población de estudio pacientes mayores de 16 años diagnosticados con AR temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad

Por su parte, los criterios de exclusión de artículos fueron:

- Estudios de minimización de costos
- Evaluaciones económicas en las que incluyan menores de 16 años dentro de la población de análisis

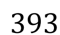
En la Figura 7, se ilustra los resultados de las búsquedas realizadas en las bases enunciadas:

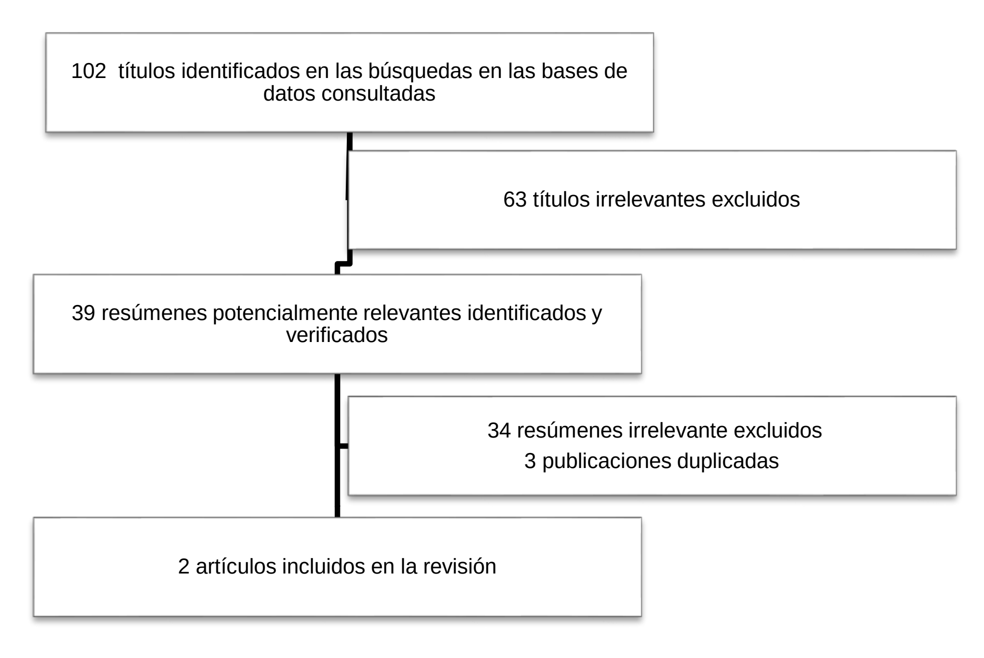
Figura 7. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica











Fuente: Adaptación de los autores de CRD - Systematic Reviews

Acorde con los criterios establecidos se encontraron dos artículos para ser examinados con la Herramienta 19, sugerida por la Guía Metodológica (GM) en su anexo 2.

4.4.3.2 Síntesis de la lectura crítica de la literatura económica

El estudio de Davies 2011[5], corresponde a una evaluación de costo-utilidad en la que se realizó un análisis desde dos perspectivas, la del tercer pagador y la de la sociedad, comparando distintas secuencias y combinaciones de FARMEs no biológicos con FARMEs biológicos (Etarnecept, Adalimumab e Infliximab). Se empleó un modelo de ciclos con repeticiones cada 6 meses. Como resultado se estableció que las estrategias que comprendían las combinaciones de un anti-TNF y Metotrexate (MTX), eran las que producían un mayor número de AVAC's, siendo Adalimumab + MTX la combinación que

dominó las demás de Infliximab + MTX y Etarnecept + MTX. El costo por AVAC obtenido con la estrategia Adalimumab + MTX fue de US$47,157 excluyendo las pérdidas de productividad, y US$19,663 dólares incluyendo las pérdidas de productividad.

El artículo de Schipper 2011[6], es una evaluación costo-utilidad que compara el uso de tres estrategias secuenciales de combinación de FARMEs no biológicos y FARMEs biológicos, desde la perspectiva del tercer pagador, empleando un modelo de ciclos de Markov (ciclos de 3 meses). Los datos de efectividad fueron extraídos de dos cohortes: la cohorte de incepción para AR de Nijmegen[7] y el registro holandés para el monitoreo de la AR (del inglés Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring "DREAM"[8]). El porcentaje de pacientes en remisión y el número de AVAC que se obtuvieron en las tres estrategias fueron similares, pero los costos fueron marcadamente más altos para las estrategias de combinación (Leflunomide + MTX o AntiTNF + MTX), teniendo un costo por AVAC adicional de €138.028 desde la perspectiva del tercer pagador y €136.150 desde la perspectiva de la sociedad. Se concluye que debido a la similar efectividad que tiene tanto la monoterapia con MTX como la combinación de este con un Anti-TNF, la monoterapia con MTX es la opción más costo-efectiva. El porcentaje de pacientes en remisión y el número de AVAC fueron comparables entre las tres estrategias. A partir de una combinación (MTX más LEF o anti- TNF) fue más costosa que iniciar con MTX solo. Lo cual genera una relación costo-efectiva incremental desfavorable para el inicio de anti-TNF versus inicialmente MTX, la perspectiva de la atención sanitaria de €138.028 y desde una perspectiva social de €136.150 por AVAC ganado de más de 5 años.

Las dos evaluaciones económicas seleccionadas especifican que la población tenida en cuenta son pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide temprana, sin embargo,

no hacen una diferenciación clara del estado de actividad de la enfermedad, si es baja, moderada o alta.

4.4.3.3 Definición de la realización de una evaluación económica de novo

Según los resultados de las búsquedas en las bases de datos consultadas, no existe una evaluación económica de costo-efectividad que, en una población de pacientes mayores a 16 años diagnosticados con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad, compare la efectividad y seguridad de la monoterapia de FARMES no biológicos versus la combinación de un FARME biológico + FARME no biológico. Por tal razón se requiere la realización de una evaluación económica de "novo".

4.4.3.4 Desarrollo de las evaluaciones económicas

4.4.3.4.1 Unidad de resultado

La unidad de resultado para la evaluación económica corresponde a remisión.

4.4.3.4.2 Medición para la evaluación económica

Número de casos medidos con un DAS menor a 2.6 al año.

4.4.3.4.3 Valoración

Los resultados se expresan en unidades naturales, dichas unidades se seleccionaron cumpliendo los requisitos de cardinalidad mencionados en la GM. Aunque la recomendación de la GM consiste en utilizar mediciones de calidad de vida, por razones prácticas, acepta utilizar como unidad natural de desenlace las medidas que se expresen claramente en números. Este es el caso de la presente evaluación económica.

4.4.3.4.4 Síntesis de la evidencia

El ensayo clínico aleatorizado realizado por Nam et al. 2014[4], comparó la efectividad del etanercept combinado con Metotrexate versus Metotrexate en la consecución de remisión de pacientes diagnosticados con artritis reumatoide temprana. El desenlace principal que se midió fue el no tener articulaciones inflamadas o sensibles (NTSJ por sus siglas en inglés) a la semana 52 de tratamiento, para el cual no se observó diferencias con significancia estadística en ambos grupos (32.5% en el grupo con MTX + ETN vs 28.1% del grupo con solo MTX - OR ajustado 1,32; IC 95%: 0,56 a 3,09; p=0,522). Sin embargo, si se observo una diferencia en la semana 2 y la semana 12 en cuanto a los pacientes lograban remisión según la escala DAS28 (definida como un puntaje menor a 2,6). En la semana 2 los resultados fueron 38.5% para el grupo con MTX + ETN y 9.2% para el grupo con MTX (OR ajustado 8,87 IC 95%: 2.53 a 31.17; p=0,001). En la semana 12 los resultados fueron 65,1% vs 43,8% para los grupos con MTX + ETN y MTX respectivamente (OR ajustado 2,49 IC 95%: 1.12 a5.54; p=0,026).

4.4.3.4.5 Medición, valoración y estimación de los costos

En la Tabla 14 se presenta el reporte estimación de costos para esta evaluación económica, según la Herramienta 25 de la GM. Los valores se expresan en pesos colombianos, para los precios de los medicamentos el año base es el 2012 reportados en la base SISMED, para los medicamentos de precio regulado se tomó como información la circular respectiva, para los procedimientos los precios según le tarifario ISS 2001 más los porcentajes presentados en la tabla 15. Dado que la evaluación económica esta desarrollada en el contexto colombiano no se usan tasas de cambio a otras monedas.

Tabla 24 Reporte estimación de costos medicamentos – Herramienta 25

Principio Activo	Nombres Comerciales autorizados en Colombia por Invima	Tasa de utilización mg totales (un año)	Costo unitario mg	Tasa de descuento	Fuentes de información	Incertidumbre Observaciones
INFLIXIMAB	**REMICADE®**	2400	$19.093,49	0%	Circular 04 Nov 08 2012	En el caso de los costos por Metotrexate se debe tener en cuenta que este medicamento puede ser administrado mediante vía oral e intravenosa. Para lo cual se consultó con expertos y el uso en pacientes con tratamiento en Artritis reumatoide es 70% vía oral y 30% vía intravenosa. La Sulfazalazina posee dos esquemas de dosificación para lo cual se presentan los consumos de medicamento por separado.
ABATACEPT	**ORENCIA®**	10500	$3.725,69	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
GOLIMUBAB	**SIMPONI®**	600	$56.251,66	0%	SISMED 2012	
ADALIMUBAB	**HUMIRA®**	960	$35.347,20	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
ETANERCEPT	**ENBREL®**	2400	$12.841,15	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
TOCILIZUMAB	**ACTEMRA®**	6720	$3.975,03	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
CERTOLIZUMAB	**CIMZIA®**	4800	$4.814,46	0%	Circular 04 Nov 08 2012	
METOTREXATE	**METOTREXATE**	1300	$231,05	0%	SISMED 2012	
METOTREXATE	**METOTREXATE**	780	$53,33	0%	SISMED 2012	
ACIDO FOLICO	**ACIDO FOLICO**	364	$32,00	0%	SISMED 2012	
PREDINISONA O PRESDNISOLONA	**PREDINISONA O PRESDNISOLONA**	6037,5	$26,19	0%	SISMED 2012	
SULFAZALAZINA	**SULFAZALAZINA**	91000	$0,80	0%	SISMED 2012	

SULFAZALAZINA	**SULFAZALAZINA**	182000	$0,80	0%	SISMED 2012	
HIDROXICLOROQUINA	**HIDROXICLOROQUINA**	145600	$0,06	0%	SISMED 2012	

Tabla 25 Reporte estimación de costos administración de medicamentos – Herramienta 25

Código CUPS	Tipo de servicio	Tasa de utilización (en un año)	Costo anual	Tasa de descuento	Fuentes de información	Incertidumbre Observaciones
992504	Administración Poliquimioterapia INFLIXIMAB	8	$1.885.046,40	0%	Manual Tarifas ISS 2001	Para el análisis de sensibilidad se construyeron tres escenarios mediante la valoración del evento generador a partir de la fuente de información correspondiente al manual de tarifas ISS con rangos de aumento respectivos del 25%, 30% y 48 %
992504	Administración Poliquimioterapia ABATACEPT	13	$3.063.200,40	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia GOLIMUBAB	12	$2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia ADALIMUBAB	12	$2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia ETANERCEPT	12	$2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia TOCILIZUMAB	12	$2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia CERTOLIZUMAB	12	$2.827.569,60	0%		
992504	Administración Poliquimioterapia METOTREXATE INTRAVENOSO	12	$2.827.569,60	0%		

4.4.3.4.6 Modelamiento

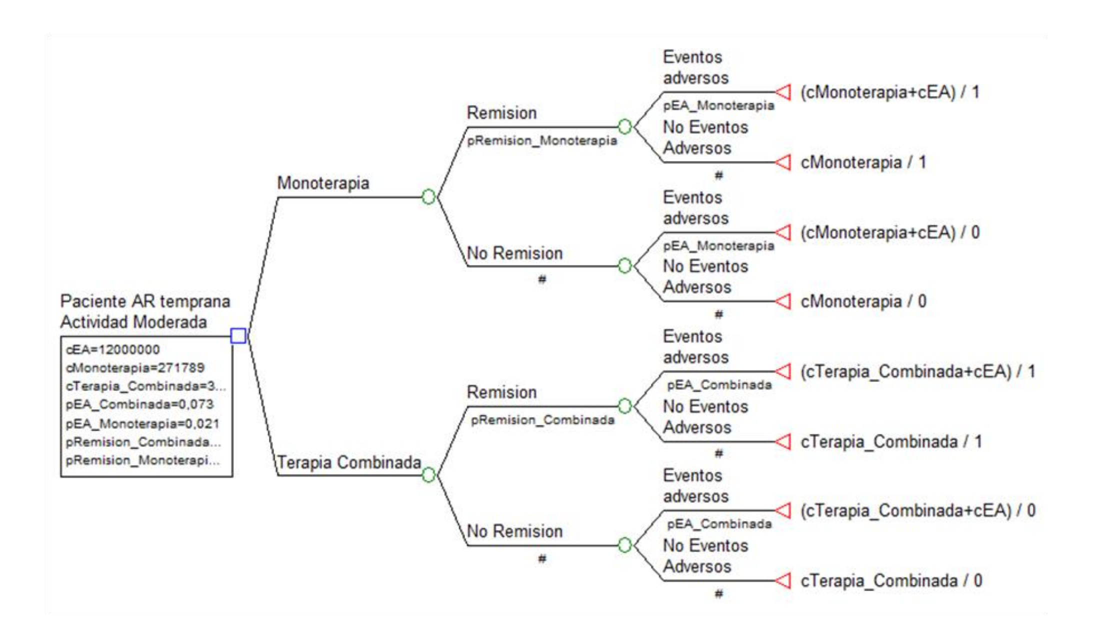
Siguiendo las recomendaciones de buenas practicas de modelamiento en evaluaciones económicas, en lo posible el modelo debe ser lo menos complejo y que represente la realidad de la enfermedad, del tratamiento y el seguimiento.

En las evaluaciones económicas publicadas en artritis reumatoide se han utilizados diferentes modelos, desde los mas sencillos como los arboles de decisión, hasta los mas complejos como los modelos Markov y simulación de eventos discretos que depende mucho de los objetivos de la evaluación.

Adicionalmente de acuerdo al marco temporal definido para el estudio y el tipo de desenlace; se considero que el análisis de decisión para este modelo la mejor forma de representarlo es mediante un árbol.

Se diseñó un árbol de decisiones en Treeage® para simular el tratamiento con monoterapia comparado con la combinación de un biológico y un FARME no biológico para el manejo de la AR temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad, como se observa en la Figura 8.

Figura 8. Árbol de decisión



4.4.3.4.7 Supuestos del modelo

En la construcción del modelo se utilizaron los siguientes supuestos:

- Se considera que la efectividad y la frecuencia de eventos adversos, entre los diferentes medicamentos biológicos es similar.
- Se considera como evento adverso de importancia el relacionado con infección grave.
- Se asume para los costos de la terapia biológica, el promedio de las diferentes alternativas de terapia biológica, el valor mínimo de la alternativa más barata y el valor máximo de la alternativa más costosa.

4.4.3.4.8 Resumen de los parámetros del modelo

Tabla 26 Parámetros empleados en el modelo

Variable	Caso base	Rango		Fuente
		Mínimo	Máximo	
Probabilidad de Remisión Terapia combinada	0,688	0,5656	0,7992	Nam et al. 2014
Probabilidad de Remisión Monoterapia	0,625	0,4971	0,7099	Nam et al. 2014
Probabilidad de Evento adverso Terapia Combinada	0,073	0,0042	0,1476	Nam et al. 2014
Probabilidad de Evento adverso Monoterapia	0,0021	0,0045	0,0375	Nam et al. 2014
Costo Terapia combinada	$ 30.811.770	$ 19.897.620	$ 46.113.310	ISS 2001
Costo Terapia Monoterapia	$ 271.789	$ 254.644	$ 288.934	ISS 2001
Costo Evento adverso	$ 12.000.000	$ 8.000.000	$ 16.000.000	ISS 2001

4.4.3.4.9 Análisis y resultados

4.4.3.4.9.1 Análisis de costo efectividad

La Figura 9 y Tabla 17, indican que el manejo de la Artritis Reumatoide con terapia biológica en pacientes con actividad moderada de la enfermedad tiene un costo promedio por remisión de $31.771.770anual y se obtiene un aumento en la efectividad en la remisión de 6,3 %. El costo promedio anual por desenlace para la monoterapia fue de $ 523.789. Obtener un caso adicional de remisión al año con la terapia combinada con biológico comparado con el manejo con monoterapia cuesta $495.999.698.

Figura 9. Análisis de costo – efectividad

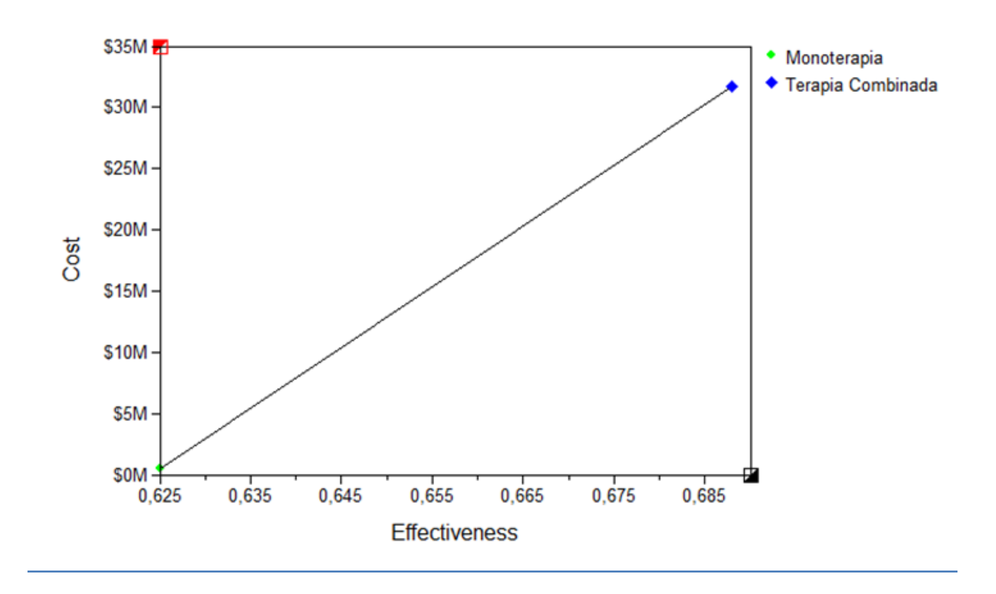


Tabla 27 Síntesis de resultados análisis costo – efectividad

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RCEI
Monoterapia	$ 523.789		0,625		
Terapia Combinada	$31.771.770	$ 31.247.981	0,688	0,063	495.999.698

4.4.3.4.9.2 Análisis de incertidumbre

4.4.3.4.9.2.1 Análisis de sensibilidad determinístico

En la Figura 10, se presenta el análisis de sensibilidad univariado en el diagrama de tornado, donde se observa que la razón de costo-efectividad incremental es afectada principalmente por: la probabilidad de remisión con la monoterapia con un 98,92%, la probabilidad de





remisión con la alternativa combinada con 1,06% y el costo de la terapia combinada con 0,06%. El 99,99% de la incertidumbre total está representada por estas variables.

Figura 10. Análisis de incertidumbre

pRemision_Monoterapia: 0,4971 to 0,7099
pRemision_Combinada: 0,5656 to 0,7992
cTerapia_Combinada: 19897620 to 46113310
pEA_Combinada: 0,0324 to 0,1276
cEA: 8000000 to 16000000
pEA_Monoterapia: 0,0045 to 0,0375
cMonoterapia: 254644 to 288934

-$51B -$46B -$41B -$36B -$31B -$26B -$21B -$16B -$11B -$6B -$1B $4B

ICER

4.4.3.4.9.2.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

Se realizó una simulación de Montecarlo con 10.000 iteraciones para representar el ICER del tratamiento con monoterapia comparado con la combinación de un biológico y un FARME no biológico para el manejo de la con AR temprana o muy temprana y actividad moderada. En la Tabla 18 se muestran las variables y los parámetros asociados a las distribuciones de probabilidad utilizadas en el análisis.

Tabla 28 Distribuciones y parámetros empleados para el análisis de sensibilidad

		Parámetros		
Variable	**Distribución**	**A**	**β**	**Fuente**
Remisión terapia combinada	Beta	41,59	18,86	







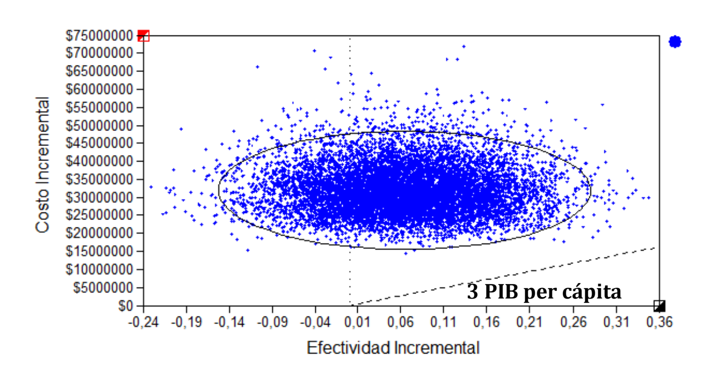




Remisión monoterapia		49,71	29,82	Nam et al. 2014
Variable	**Distribución**	**μ**	**σ**	**Fuente**
Costo terapia combinada	Lognormal	17,24	0,210	ISS 2001

La Figura 11, muestra la región de confianza sobre el plano de costo efectividad para el umbral representado por una disponibilidad a pagar de 3 PIB per cápita ($44.994.540) por un caso adicional de remisión. El 100% de las estimaciones son superiores al umbral establecido, en el 20,94% de estos casos la alternativa combinada FARME + Biológico es dominada por ser a la vez más costosa y menos efectiva que la alternativa monoterapia.

Figura 11. Análisis de sensibilidad probabilístico



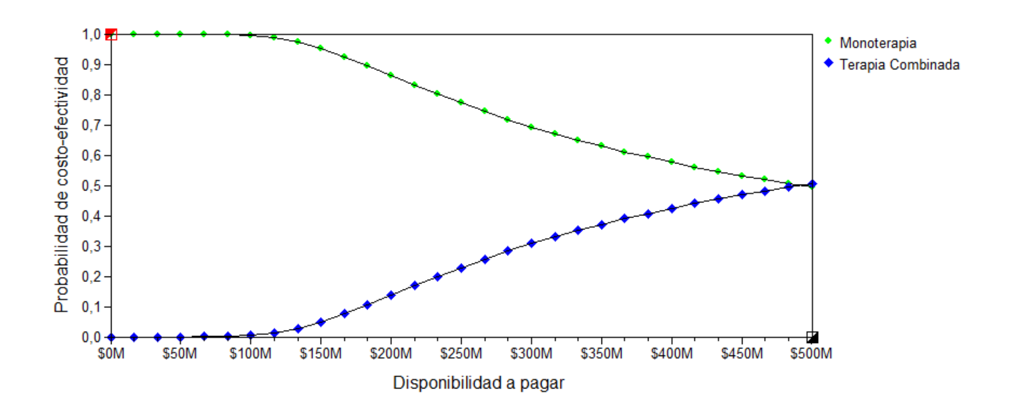
Adicional, en la Figura 12,se presenta la curva de aceptabilidad donde para valores inferiores a $500.000.000 la alternativa monoterapia tiene mayor probabilidad de ser costo-efectiva comparada con la terapia combinada. Considerando una disponibilidad de pago de 3 PIB per cápita para el país la terapia FARME + Biológico para la remisión de pacientes con AR moderada no es una alternativa costo-efectiva.

Figura 12. Curva de aceptabilidad









Adicionalmente, se aprecia que en el rango de 0 a 100 millones de pesos incluyendo los 3 PIB per cápita, la alternativa de monoterapia con FARMES es 100% costo efectivos en el marco de la presente evaluación.

4.4.4 DISCUSIÓN

La tendencia de usar los medicamentos biológicos como primera línea para el tratamiento de la artritis reumatoide temprana en pacientes adultos , desde las diferentes perspectivas estudiadas siempre han mostrado un costo muy superior al uso de los FARMES. El presente trabajo muestra la misma tendencia, un costo anual por caso de remisión logrado con biológicos aproximadamente de 60 veces superior a los FARMES.

Adicionalmente, en términos de costo efectividad los resultados incrementales del presente estudio, muestran una baja probabilidad de que los bilógicos lleguen a ser costo efectivos comparados con los FARMES, como primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide temprana con actividad moderada y con más de dos factores de mal pronostico.

Este comportamiento se explica principalmente por los altos costo de los biológicos y la mínima diferencia en efectividad.

Como toda evaluación económica soportada en un modelo se tienen limitaciones, en el presente caso, las limitaciones están asociadas principalmente los supuestos. Debido a que esta es una evaluación económica que forma parte de una guía de practica clínica basada en al evidencia, solo se tuvo un ensayo clincio[4]que soporta de manera importante el modelo desarrollado, este escenario puede cambiar o ratificarse a medida que se genere más evidencia de calidad en ensayos clínicos que estudien el cuadro clínico y población estudiados en esta evaluación.

El modelo desarrollado tiene algunas limitaciones que se deben tener en cuenta en el momento de generalizar sus resultados, con respecto a la perspectiva del tercer pagador -Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, dado a que los servicios de atención están bajo la responsabilidad de las promotoras en salud y las instituciones prestadoras, cada una de ellas puede presentar principalmente un patrón de costo que puede cambiar los resultados esperados e incrementales del modelo. Sin embargo, dadas las grandes diferencias en costos de las intervenciones y el comportamiento de las efectividades, las reducciones en el costo deberían ser muy significativas para que los resultados sean mas favorables para la alternativa de los biológicos. Adicionalmente, manteniendo el cuadro clínico propuesto y las variables componentes del costo, dejando que solo se presenten cambios en los valores unitarios, es de esperar que los resultados tengan las mismas tendencias en otros escenarios.

Dado el tipo de desenlace utilizado (Costo/remisión), esta evaluación económica difiere de las publicadas en el escenario de la artritis temprana donde se tienen los estudios como los de Schipper, Davies los dos publicados en el 2011 y los dos presentan diferentes valores de costo por año de vida ajustado por calidad, dependiendo de la perspectiva y de la región, por tal razón no es posible hacer un análisis comparativo mas amplio. Sin embargo el trabajo de Schipper concluye que la terapia basada en monoterapia con FARMES (metotrexate) es la costo efectiva como primera línea.

Adicionalmente, en el aspecto de disponibilidad y acceso de la tecnología, el escenario evaluado, permite que la sociedad colombiana cuente con mayor información, para que los tomadores de decisiones mejoren la asignación de recursos, aumentando el impacto en la eficiencia técnica y productiva del sistema de atención en salud de los colombianos.

Finalmente con respecto a las consideraciones ética el presente estudio se considera una investigación sin riesgo dado que emplean técnicas y métodos de investigación documental sin intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta". La información de costos se tomó de fuentes oficiales, en ningún momento se manejaron datos de identificación. Adicionalmente, los autores declaran no tener intereses que puedan interferir en el diseño del estudio, recolección de la información, análisis e interpretación de los resultados y escritura del documento final.

El Ministerio de Salud de la Republica de Colombia financió el análisis de costo efectividad realizado, adicionalmente el seguimiento e interventoría fue realizado por el Departamento

Administrativo de Ciencia y Tecnología e Innovación y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud de Colombia.

4.4.5 CONCLUSIÓN

La alternativa más costo-efectiva en el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad es la monoterapia con un FARME no biológico.

4.5 REFERENCIAS

1. Epps, H. *et al.*Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol. Assess.***9,** iii–iv, ix–x, 1–59 (2005).
2. Goekoop-Ruiterman, Y. P. M. *et al.* Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.***52,** 3381–90 (2005).
3. Barton, P., Bryan, S. & Robinson, S. Review article Modelling in the economic evaluation of health care : selecting the appropriate approach. **9,** 110–119 (2004).
4. Gaujoux-Viala, C. *et al.* Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.***73,** 510–5 (2014).

5. Williams, A. E. *et al.* Guidelines for the management of the foot health problems associated with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* **9,** 86–92 (2011).

6. Schipper, L. G. *et al.* Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford).* **50,** 1320–30 (2011).

7. Van der Heijde, D. *et al.* Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. *Arthritis Rheum.* **52,** 49–60 (2005).

8. Kievit, W. *et al.* The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann. Rheum. Dis.* **67,** 1229–34 (2008).

9. Whiting, P. F. *et al.* Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* **152,** 456–64; W155–66 (2010).

10. Nishimura, K. *et al.* Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* **146,** 797–808 (2007).

11. Taylor, P., Gartemann, J., Hsieh, J. & Creeden, J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis.* **2011,** 815038 (2011).

12. Ávalos, O. Las pruebas diagnósticas. Su aplicación en los estudios epidemiológicos. *Nefrología* **XX,** 403–407 (2000).

13. Konnopka, A., Conrad, K., Baerwald, C. & König, H.-H. Cost effectiveness of the determination of autoantibodies against cyclic citrullinated peptide in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **67,** 1399–405 (2008).

14. Alamanos, Y., Voulgari, P. V & Drosos, A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.***36,** 182–8 (2006).

15. Banco de la República de Colombia. Estudios Económicos Cálculos Banco de la República - Cuentas Financieras, PIB. *Dir. Síntesis y Cuentas Nac. y Banco la República* http://www.banrep.gov.co/es/pib (2005).

16. Bellamy, N. Prognosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.***18,** 1277–9 (1991).

17. Meyer, O. *et al.*Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann. Rheum. Dis.***62,** 120–6 (2003).

18. Syversen, S. W. *et al.* High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.***67,** 212–7 (2008).

CAPITULO 5. ELEMENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

5.1 INTRODUCCIÓN

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la Artritis Reumatoide (GPC-AR). Han sido desarrolladas favoreciendo aspectos que contribuyan a la elaboración de los planes de implementación en las Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS). Sin embargo, cada institución debe adaptarlas de acuerdo con el análisis del contexto local o regional, la carga de la enfermedad, la viabilidad de la puesta en práctica, la factibilidad económica y los recursos disponibles, articulados dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe la Guía Metodológica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano[1], una GPC se define como "Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud". De esta forma, las GPC brindan ayuda para orientar las decisiones clínicas, pero no pretenden ni pueden reemplazar el juicio clínico, en cada contexto específico y mucho menos llegar a limitar o restringir la práctica clínica.

Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología y por lo tanto su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización. A nivel mundial se reconoce que el disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aun siendo desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales. Las personas responsables de la prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si las conocen suficientemente y tienen la habilidad para aplicarlas[2,3].

El proceso general de implementación de las recomendaciones siempre estará influenciado por el contexto. Incluir la totalidad de las condiciones especiales de cada organización o institución fácilmente supera el alcance de este documento. Sin embargo, resumiremos aspectos generales y particulares que puedan servir de base para que los equipos implementadores mejoren la posibilidad de lograr que las recomendaciones incluidas en esta GPC puedan ser utilizadas en la práctica clínica.

5.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS UTILIZADOS EN IMPLEMENTACIÓN

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y distorsión de los mensajes pretenden transmitir. La terminología utilizada





en este documento se basa en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada[4].

- **Difusión:** Se refiere a los procesos de distribución de información que permiten dar a conocer la GPC. Las actividades más frecuentemente utilizadas incluyen la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web, o envío de copias impresas.
- **Diseminación:** Es un proceso más activo. Incluye actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales de las GPC, por ejemplo a través de la realización de talleres, la discusión de casos clínicos o el planteamiento de escenarios de simulación.
- **Implementación:** Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las barreras del entorno, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas.
- **Adopción:** Hace referencia a la decisión y el compromiso institucional para incluir en la práctica clínica las recomendaciones contenidas en las GPC.

5.3 OBJETIVOS

Las recomendaciones contenidas en este documento tienen por objeto presentar estrategias y actividades globales que permitan:

- Llevar a la práctica las recomendaciones contenidas en la GPC,
- Identificar posibles barreras intrínsecas y extrínsecas,
- Priorizar recomendaciones a implementar y ofrecer estrategias de solución a las barreras identificadas y facilitadores para su implementación,
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control que permita identificar tendencias y valorar el impacto en salud logrado con la implementación de la GPC.







5.4 ALCANCE

Las recomendaciones contenidas en esta GPC está dirigida a los profesionales de la salud que atienden directamente a los pacientes con artritis reumatoide (AR), pero también indirectamente a quienes toman decisiones en salud tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, a los pagadores del gasto en salud y a quienes generan políticas en salud. La GPC pretende lograr la detección temprana, el diagnóstico oportuno y el tratamiento escalonado y racional de la AR.

Pretenden apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes con AR en los diferentes niveles de atención en salud: Reumatólogos, Internistas, Fisiatras, Ortopedistas, Médicos familiares, Médicos generales, Enfermeras, Nutricionistas, Fisioterapeutas y Terapeutas ocupacionales. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con AR, ameritan recomendaciones también específicas que exceden el alcance de la presente guía.

Además, esta GPC genera recomendaciones para todos los niveles de atención que brindan asistencia a los pacientes con AR. Suministra a los profesionales de la salud la información necesaria para realizar una detección temprana y un diagnóstico oportuno de la enfermedad, brindando pautas para el manejo escalonado y racional de la AR con indicaciones claras para la remisión temprana a Reumatología. También emite recomendaciones para la remisión a otras especialidades y para la intervención de otros profesionales de la salud.

Las recomendaciones generadas sólo serán aplicables en el contexto nacional.





5.5 IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES

En el contexto de implementación de GPC, se consideran barreras a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas. Pueden ser intrínsecas, aquellas que hacen referencia a la metodología de elaboración y presentación de la GPC misma, o extrínsecas, aquellas que hacen referencia al contexto en el cual se implementará. De otro lado, se consideran facilitadores a aquellos factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores[5,6]. De igual forma, los manuales de implementación de GPC a nivel mundial proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje[7,8]. No obstante, en general podemos asumir que tanto las barreras como los facilitadores tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación, que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados[9].







Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen tormenta de ideas[10], técnicas basadas en la metodología Delphi[11,12], grupos nominales[13], encuestas[14], entrevistas[15,16], grupos focales**¡Error! Marcador no definido.**[,17,18,19], observaciones directas[20], estudios de casos[21,22] y exploración con informantes claves**¡Error! Marcador no definido.**. Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas para favorecer la fiabilidad, precisión, aceptabilidad y generalización de la información obtenida.

De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras

Categoría de la intervención	**Tipos de intervención**
Intervenciones sobre los profesionales	- Distribución de materiales educativos - Sesiones formativas - Procesos de consenso local - Visitas de un facilitador - Participación de líderes locales de opinión - Intervenciones mediadas por pacientes - Auditoría y retroalimentación - Uso de recordatorios - Uso de medios de comunicación masivos
Intervenciones financieras	- Incentivos* profesionales o institucionales - Incentivos* al paciente

Categoría de la intervención	Tipos de intervención
Intervenciones organizacionales	Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad. - Orientada hacia los profesionales - Orientada hacia los pacientes - Estructurales
Intervenciones regulatorias	Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma. - Cambios en las responsabilidades del profesional. - Manejo de las quejas de los pacientes. - Acreditación.

*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo multas)

Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). www.epoc.cochrane.org

Estas intervenciones y muchas otras que se derivan han sido estudiadas. En general, se concluye que algunas estrategias de implementación resultan más efectivas que otras, que ninguna de ellas de forma individual garantiza un proceso de implementación exitoso y que las intervenciones múltiples pueden tener una mayor probabilidad de éxito. En la tabla 2 se presenta un resumen de efectividad de diversas estrategias de implementación.

Tabla 2. Efectividad de algunas estrategias de implementación de una GPC

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Auditoria y retroalimentación				**X**
Diseminación de materiales educativos		**X**		
Disponibilidad on-line del material	**X**			
Educación a grupos por medio de conferencias de expertos			**X**	
Encuentros educacionales didácticos		**X**		
Encuentros educacionales interactivos				**X**
Incentivos financieros	**X**			
Intervenciones administrativas	**X**			
Intervenciones mediadas por pacientes			**X**	
Intervenciones multi- estratégicas				**X**
Intervenciones por medios masivos				**X**
Líderes de opinión local			**X**	
Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales			**X**	
Sistema de calidad continuada	**X**			





Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación				**X**
Visitas educacionales individuales				**X**

Adaptado por el grupo desarrollador de la Guía Metodológica**¡Error! Marcador no definido.** de Grimshaw, et al[23].

5.6 PRIORIZACIÓN DE RECOMENDACIONES DE LA GPC PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

De acuerdo con los criterios propuestos por la guía metodológica**¡Error! Marcador no definido.** a continuación se presenta la matriz de priorización de recomendaciones de la GPC







Tabla 3. Priorización de las recomendaciones de la GPC para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide

No. Pregunta clínica	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Dimensión de Priorización / Recomendación	**1**	**2**	**3**	**4**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**17**	**19**	**20**	**21**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**29**	**30**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	N	S	N	N	S	N	N	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	S
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
La intervención hace parte de la atención estándar	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
Implica cambios en la oferta de servicios	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N
Implica un cambio en la práctica	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Dificultades específicas en el proceso de implementación	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N
Otras: Fuerza de la recomendación	FF	FF	FC	FF	DF	DF	DC	FC	DF	DC	DF	DC	DC	DF	DC	FC	FF	FF	FF	FF	FF	FF	DF	FF	DF	FF	FF	FF	FF	FF
Priorizada?	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N

N:No, S:Si, DC: Débil en contra, DF:Débil a favor, FF:Fuerte a favor, FC: Fuerte en contra

.





No. Pregunta clínica	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Dimensión de Priorización / Recomendación	**41**	**42**	**43**	**45**	**46**	**47**	**50**	**51**	**52**	**53**	**54**	**56**	**57**	**58**	**59**	**60**	**62**	**63**	**64**	**65**	**66**	**68**	**70**	**72**	**74**	**75**	**77**	**78**	**79**	**81**
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
La intervención hace parte de la atención estándar	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S
Implica cambios en la oferta de servicios	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N
Implica un cambio en la práctica	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Dificultades específicas en el proceso de implementación	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N
Otras: Fuerza de la recomendación	DC	DF	FF	DF	DC	FF	FF	DF	FF	DF	FF	FC	DC	FC	FC	FC	DF	DF	DF	DF	DF	DF	DF	DF	FC	DF	FF	FF	FF	DF
Priorizada?	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S

N:No, S:Si, DC: Débil en contra, DF:Débil a favor, FF:Fuerte a favor, FC: Fuerte en contra













No. Pregunta clínica	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dimensión de Priorización / Recomendación	82	83	84	85	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	111	112
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
La intervención hace parte de la atención estándar	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
Implica cambios en la oferta de servicios	S	N	N	S	N	S	N	S	N	S	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Implica un cambio en la práctica	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	S	N	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Dificultades específicas en el proceso de implementación	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Otras: Fuerza de la recomendación	DF	FC	DC	DC	DF	FF	DF	FF	FF	FF	FF	FC	FF	FF	FF	DC	DF	DF	DF	DF	DF	DC	DF	DF	DF	DF	DC	FF
Priorizada?	N	N	N	N	N	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N:No, S:Si, DC: Débil en contra, DF:Débil a favor, FF:Fuerte a favor, FC: Fuerte en contra









5.7 IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PRIORIZADAS:

5.7.1 RECOMENDACIÓN 2. SE RECOMIENDA EL USO DE LOS CRITERIOS CLASIFICATORIOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE ACR/EULAR 2010 EN PACIENTES DE 16 AÑOS O MÁS QUE PRESENTEN SIGNOS Y SÍNTOMAS DE INFLAMACIÓN ARTICULAR RECIENTE (6 O MÁS SEMANAS), EN AL MENOS UNA ARTICULACIÓN Y EN QUIENES ESTA NO PUEDA SER MEJOR EXPLICADA POR OTRA ETIOLOGÍA (TRAUMA, OSTEOARTRITIS)

Barreras	**Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)**
Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que utilizan otros criterios de clasificación y diagnóstico	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Difusión de los criterios ACR/EULAR 2010 ES: Fortalecer actividades de diseminación de la utilización de criterios, por ejemplo con casos simulados o con talleres interactivos

Barreras	**Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)**
Tiempo limitado de consulta médica en diferentes niveles de atención	ES: Disponer de un tiempo razonable de consulta médica (probablemente de al menos 30 minutos)
No utilización rutinaria de criterios diagnósticos en la práctica en el primer nivel de atención	ES: Fortalecer la utilización de criterios en los procesos de diseminación ES: Disponer de materiales impresos con los criterios o acceso en web desde el consultorio
Habilidades y competencias deficientes de los médicos del primer nivel de atención para valorar e interpretar hallazgos clínicos y pruebas complementarias	F: Conocimientos básicos de semiología y propedéutica ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación.
Disponibilidad de pruebas de laboratorio en el primer nivel de atención	ES: Autorizar las solicitudes de Factor reumatoide Ig M y de anticuerpos anti-citrulina solicitados por el médico en el primer nivel de atención
Dificultades de acceso y oportunidad para la valoración y seguimiento por medicina especializada (Medicina Interna y Reumatología)	ES: Disponibilidad de especialistas de acuerdo con las necesidades de la población atendida ES: Creación de programas institucionales de atención integral en los cuales se garantice la atención especializada

5.7.2 RECOMENDACIÓN 4. SE RECOMIENDA EL USO DE LOS ANTICUERPOS ANTI-CITRULINA Y DEL FACTOR REUMATOIDEO IGM PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO Y EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Barreras	**Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)**
Las pruebas anticuerpos anti-citrulina no hacen parte del plan obligatorio de salud (POS)	F: Actualización del POS, basado en las recomendaciones propuestas por las GPC basadas en evidencia ES: Iniciar el proceso para incluir estas pruebas en el POS ES: Temporalmente, establecer dentro de cada EPS un mecanismo ágil de autorización, cuando estas pruebas son solicitadas.
Habilidades y competencias deficientes de los médicos del primer nivel de atención para valorar e interpretar pruebas complementarias	F: Conocimientos básicos de propedéutica ES: Fortalecer habilidades de solicitud de pruebas complementarias e interpretación de resultados, en los procesos de diseminación.
Disponibilidad de pruebas de laboratorio en el primer nivel de atención	ES: Autorizar las solicitudes de Factor reumatoide Ig M y de anticuerpos anti-citrulina solicitados por el médico en el primer nivel de atención





5.7.3 RECOMENDACIÓN 20. SE RECOMIENDA EL INICIO TEMPRANO DEL TRATAMIENTO (ANTES DE 4 MESES A PARTIR DEL INICIO DE LOS SÍNTOMAS) EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE ARTRITIS REUMATOIDE

Barreras	**Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)**
Retrasos de tiempo para establecer el diagnóstico ligados a la percepción del problema por parte de los pacientes y a la aceptación de su condición clínica	F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS ES: Programas de difusión masiva de la GPC-AR ES: Generación de programas educativos en AR, con énfasis comunitario
Retrasos de tiempo para establecer el diagnóstico ligados a deficientes habilidades y competencias clínicas de los médicos en el primer nivel de atención	F: Conocimientos básicos de semiología, propedéutica, epidemiología y farmacología ES: Fortalecer habilidades diagnósticas y terapéuticas en los procesos de diseminación.












Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Disponibilidad de recursos y oportunidad de atención de especialistas (p.e. medicina interna y reumatología)	F: Cumplimiento de aspectos reglamentarios dentro del SGSSS ES: Disponibilidad de especialistas de acuerdo con las necesidades de la población atendida ES: Creación de programas institucionales de atención integral en los cuales se garantice la atención especializada

5.7.4 RECOMENDACIÓN 24. SE RECOMIENDA EL USO DE LA ESTRATEGIA INTENSIVA (TRATAMIENTO ESCALONADO CON AJUSTE TRIMESTRAL DE LA MEDICACIÓN) PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA








Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio en médicos que toman diferentes decisiones terapéuticas	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia
Desconocimiento o falta de habilidad clínica para tomar decisiones de tratamiento escalonado por parte de los médicos	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia ES: Disponer de materiales impresos o acceso en web desde el consultorio

5.7.5 RECOMENDACIÓN 26. SE RECOMIENDA QUE EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SE ENCUENTRE DIRIGIDO A LOGRAR LA REMISIÓN O LA BAJA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (ESTRATEGIA TREAT TO TARGET)

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Preferencias de los pacientes por el control del dolor	F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS ES: Programas de difusión masiva de la GPC-AR ES: Generación de programas educativos en AR, con énfasis comunitario
Resistencia al cambio y temor por parte de los médicos en el primer nivel de atención para utilizar FARMEs*	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia

*El listado de FARMEs incluidos en el POS, actualizado para 2014, se encuentra en el anexo 1 de esta sección.

5.7.6 RECOMENDACIÓN 35. SE RECOMIENDA EL INICIO DE MONOTERAPIA CON FARMES SINTÉTICO CONVENCIONAL EN PACIENTES “NAIVE” CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA CON ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD BAJA A MODERADA Y QUE PRESENTEN DOS O MENOS FACTORES DE MAL PRONÓSTICO





Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio y temor por parte de los médicos en el primer nivel de atención para utilizar FARMEs	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia
No evaluación rutinaria de la actividad de la enfermedad y de los factores pronósticos en el primer nivel de atención	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Fortalecer la valoración de la actividad de la enfermedad en las valoraciones clínicas realizadas en el primer nivel de atención ES: Fortalecer la valoración de factores pronósticos en las valoraciones clínicas realizadas en el primer nivel de atención ES: Disponer de materiales impresos o acceso en web desde el consultorio







5.7.7 RECOMENDACIÓN 42. SE SUGIEREN COMO DOSIS INICIAL DE METOTREXATE ORAL 15 MG SEMANAL PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Barreras	**Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)**
Resistencia al cambio por parte de médicos que toman diferentes decisiones de dosificación	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia

5.7.8 RECOMENDACIÓN 78. SE RECOMIENDA LA ADICIÓN DE UN SEGUNDO FARME SINTÉTICO CONVENCIONAL EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON FALLA TERAPÉUTICO A LA MONOTERAPIA CON ESTE MISMO GRUPO TERAPÉUTICO





Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio en médicos que toman diferentes decisiones terapéuticas o preferencia para el inicio de FARMEs biológicos	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia

5.7.9 RECOMENDACIÓN 88. SE RECOMIENDA MANTENER EL ESQUEMA TERAPÉUTICO EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA QUE PRESENTAN SIGNOS DE REMISIÓN

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Resistencia al cambio por parte de médicos que toman diferentes decisiones de dosificación y manejo	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso











Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
	de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia
Preferencias de los pacientes para no recibir medicación y baja adherencia cuando perciben que el problema está controlado	F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS ES: Programas de difusión masiva de la GPC-AR ES: Generación de programas educativos en AR, con énfasis comunitario

5.7.10 RECOMENDACIÓN 90. SE RECOMIENDA EL USO DE ESTRATEGIAS EDUCATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Falta de credibilidad por parte algunos especialistas, en los procesos educativos dirigidos a pacientes	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones soportadas en evidencia







Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Disponibilidad de tiempo por parte de los pacientes para tomar actividades educativas	F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS ES: Ajustes de tipo administrativo que faciliten la asistencia de pacientes a actividades educativas ES: Disponibilidad de estrategias educativas múltiples que puedan utilizar diversos tipos de pacientes
Adherencia por parte de los pacientes a las actividades educativas	F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS ES: Ajustes de tipo administrativo que faciliten la asistencia de pacientes a actividades educativas ES: Disponibilidad de estrategias educativas múltiples que puedan utilizar diversos tipos de pacientes ES: Diseño de estrategias educativas dirigidas a modificación de los comportamientos

Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
Disponibilidad de recursos para diseñar, planear y ejecutar estrategias educativas, dirigidas a pacientes, dentro del SGSSS	F: Interés institucional para promover estrategias educativas dirigidas a pacientes ES: Creación y validación por parte del SGSSS de programas educativos dirigidos a pacientes ES: Creación de programas educativos dirigidos a pacientes a nivel de IPS

5.7.11 RECOMENDACIÓN 92. SE RECOMIENDA EL USO DE LA TERAPIA OCUPACIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Barreras	**Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)**
Falta de credibilidad por parte algunos especialistas en el beneficio de la terapia y baja frecuencia de remisiones	F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones soportadas en evidencia ES: Posibilidad de acceso directo a terapia ocupacional, solicitada directamente por los pacientes con AR
Disponibilidad de recursos para prestar servicios de terapia ocupacional	F: Cumplimiento con los lineamientos de la GPC-AR ES: Ajustes en la disponibilidad de recursos de acuerdo con las necesidades de los pacientes
Adherencia por parte de los pacientes a las actividades de terapia ocupacional	F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS ES: Ajustes de tipo administrativo que faciliten la asistencia de pacientes a terapia ocupacional





Barreras	Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES)
	ES: Generación de programas educativos del tratamiento de AR, con énfasis comunitario

5.8 INDICADORES DE SEGUIMIENTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC:

Los indicadores propuestos a continuación pretenden apoyar el proceso de implementación, evaluar la adherencia a las recomendaciones y valorar el impacto de la GPC. En la medida que la información obtenida sea oportuna, confiable y precisa, estos podrán utilizarse como insumo para retroalimentar el proceso de implementación y favorecer el desarrollo de las GPC. Para racionalizar esfuerzos e inversión de recursos, es necesario que estos indicadores se articulen con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC), específicamente en el componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC).

El tablero de indicadores se estructuró de acuerdo con la guía metodológica**¡Error! Marcador no definido.** agrupándolos en las siguientes categorías:

5.8.1 DE ESTRUCTURA

Se refiere a las características del sistema de salud que afecta la capacidad del mismo para cumplir con las necesidades de atención en salud de los pacientes y las comunidades.













5.8.2 DE PROCESO

Describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC, miden la adherencia a procesos o recomendaciones dadas por una GPC y que están asociados a resultados en salud.

5.8.3 DE RESULTADO

Describen las consecuencias o desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y bienestar de los pacientes (4). Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas que están asociadas con desenlaces finales en salud. En general se prefieren estos últimos pero los indicadores intermedios se presentan usualmente en forma más temprana por esto también son relevantes.













Tipo de Indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
Estructura	Número de usuarios por reumatólogo	Número de usuarios (afiliados y beneficiarios) de la EPS / Número de reumatólogos contratados de tiempo completo para atención de usuarios de la EPS	Anual	EPS	Menos de 50.000 usuarios por reumatólogo
	Tiempo a la primera valoración por reumatología	Sumatoria del tiempo contabilizado en semanas, desde el inicio de los síntomas, hasta la primera valoración por reumatología, en pacientes con sospecha clínica de artritis reumatoide temprana / Número de pacientes con sospecha de artritis reumatoide temprana	Anual	IPS	Primer año: 20 semanas Tercer año: 12 semanas
Proceso	Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) que inician tratamiento antes de cuatro (4) meses a partir del inicio de los síntomas	(Número de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) que inician un FARME recomendado por la guía antes de cuatro (4) meses de inicio de los síntomas / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10 M058, M059, M060, M068, M069))*100	Anual	IPS	Primer año: 50% Tercer año: 70%
	Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) remitidos a terapia ocupacional	(Número de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) remitidos a terapia ocupacional / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10 M058, M059, M060, M068, M069))*100	Anual	IPS	Primer año: 50% Tercer año: 90%
Resultado	Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) en remisión	(Número de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) con criterios EULAR de remisión / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10 M058, M059, M060, M068, M069))*100	Anual	IPS	Primer año: 20% Tercer año: 50%

Los formatos descriptivos de la anatomía de estos indicadores y los criterios de calidad se encuentran en el Anexo 2 de esta sección.







5.9 REFERENCIAS

1. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. 2013.
2. Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993;1342 (8883):317-22
3. Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.
4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ. 1997;157:408-416
5. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282(15):1458-65
6. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011
8. New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001

9. vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. QualSaf Health Care 2003; 12(3):215-220

10. Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using cualitative methods. BMC Health Serv res, 2003:3(1):3

11. Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, VAchon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. J CritCare. 2005;20(3):214-23

12. Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. Rev PanamSaludPública. 2003;14(3):186-92

13. Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. J ClinNurs. 2008;17(2):168-74

14. Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facitilators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. QualSaf Health Care. 2007;16(6):409-14

15. Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary hearth disease prevention in primary care.Br J Gen Pract. 2003;53(494):684-9

16. Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary hearth disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. FamPrac. 2002;19(6):596-604

17. Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. Qual Health Care. 1996;5(1):51-4







18. Flores G, Lee M, Bauchner H, KAstner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):496-501

19. Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. Int J ClinPract. 2008;62(6):905-11

20. Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. J FamPract. 2004;49(6):507-12

21. Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case stady in primary care. BMC FamPract. 2008;9:32

22. DeGroff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program.PrevCrhronic Dis. 2008;5(2):A39

23. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. Journal of general internal medicine [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Nov 1];21 Suppl 2:S14–20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2557130&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

24. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 005521 de 2013. 27 de diciembre de 2013.








5.10 ANEXO DE IMPLEMENTACIÓN

5.10.1 FARMEs INCLUIDOS EN EL PLAN OBLIGATORIO DE SALUD (POS) 2014





No	Código (ATC)	DESCRIPCIÓN CÓDIGO ATC	PRINCIPIO ACTIVO	CONCENTRACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	ACLARACIÓN
3	L04AA2401	ABATACEPT	ABATACEPT	Incluye todas las concentraciones	INCLUYE TODAS LAS FORMAS FARMACÉUTICAS	CUBIERTO PARA USO EN ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-REUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME) NO BIOLÓGICOS.
17	L04AB0401	ADALIMUMAB	ADALIMUMAB	Incluye todas las concentraciones	INCLUYE TODAS LAS FORMAS FARMACÉUTICAS	CUBIERTO PARA USO EN ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-REUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME) NO BIOLÓGICOS.
46	L04AB0102	ETANERCEPT	ETANERCEPT	50 mg	POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN O SOLUCIÓN INYECTABLE	CUBIERTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA MODERADA A SEVERA.
68	L04AX0101	AZATIOPRINA	AZATIOPRINA	Incluye todas las concentraciones	TABLETA CON O SIN RECUBRIMIENTO QUE NO MODIFIQUE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO, CÁPSULA	







127	L04AB05	CERTOLIZUMAB PEGOL	CERTOLIZUMAB PEGOL	Incluye todas las concentraciones	INCLUYE TODAS LAS FORMAS FARMACÉUTICAS	CUBIERTO PARA USO EN ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-REUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME) NO BIOLÓGICOS.
245	L04AB0101	ETANERCEPT	ETANERCEPT	25 mg	POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN O SOLUCIÓN INYECTABLE	CUBIERTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA MODERADA A SEVERA.
276	B03BB0101	ÁCIDO FÓLICO	FÓLICO ÁCIDO	Incluye todas las concentraciones	TABLETA CON O SIN RECUBRIMIENTO QUE NO MODIFIQUE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO, CÁPSULA.	
302	L04AB0601	GOLIMUMAB	GOLIMUMAB	Incluye todas las concentraciones	INCLUYE TODAS LAS FORMAS FARMACÉUTICAS	CUBIERTO PARA USO EN ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-REUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME) NO BIOLÓGICOS.





333	L04AB0201	INFLIXIMAB	INFLIXIMAB	Incluye todas las concentraciones	INCLUYE TODAS LAS FORMAS FARMACÉUTICAS	CUBIERTO PARA USO EN ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-REUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME) NO BIOLÓGICOS
373	L04AA1301	LEFLUNOMIDA	LEFLUNOMIDA	Incluye todas las concentraciones	TABLETA CON O SIN RECUBRIMIENTO QUE NO MODIFIQUE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO, CÁPSULA.	CUBIERTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA MODERADA A SEVERA.
435	L01BA0101	METOTREXATO	METOTREXATO SÓDICO	50 mg; 10mg/mL (1%); 25mg/mL (2,5%)	POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN, SOLUCIÓN INYECTABLE.	
436	L01BA0102	METOTREXATO	METOTREXATO SÓDICO	500 mg; 100mg/mL (10%)	POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN, SOLUCIÓN INYECTABLE.	
437	L01BA0103	METOTREXATO	METOTREXATO SÓDICO	2,5 mg /mL (0,25%)	SOLUCIÓN INYECTABLE	
438	L01BA0104	METOTREXATO	METOTREXATO SÓDICO	Incluye todas las concentraciones	TABLETA CON O SIN RECUBRIMIENTO QUE NO MODIFIQUE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO, CÁPSULA.	
555	L01XC0201	RITUXIMAB	RITUXIMAB	10 mg/mL (1%)	SOLUCIÓN INYECTABLE	CUBIERTO PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDEA MODERADA A SEVERA Y EN TRATAMIENTO DE LINFOMA NO HODKING










591	A07EC0101	SULFASALAZINA	SULFASALAZINA	Incluye todas las concentraciones	TABLETA CON O SIN RECUBRIMIENTO QUE NO MODIFIQUE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO, CÁPSULA.	
619	L04AC0701	TOCILIZUMAB	TOCILIZUMAB	Incluye todas las concentraciones	INCLUYE TODAS LAS FORMAS FARMACÉUTICAS	CUBIERTO PARA USO EN ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-REUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME) NO BIOLÓGICOS.
664	P01BA0104	CLOROQUINA	CLOROQUINA (DIFOSFATO O SULFATO)	150 mg de base	TABLETA CON O SIN RECUBRIMIENTO QUE NO MODIFIQUE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO. CÁPSULA.	

5.10.2 ANATOMÍA DE LOS INDICADORES Y CRITERIOS DE CALIDAD

5.10.2.1 Número de habitantes por reumatólogo

Anatomía del Indicador





Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Número de habitantes por reumatólogo
2. Definición del indicador	Razón del número de usuarios afiliados a una EPS por cada reumatólogo contratado de tiempo completo por la misma EPS
3. ¿Qué se mide?	El número de usuarios potenciales asignados a cada tiempo completo de reumatólogo contratado en la EPS
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Para obtener la capacidad de atención de reumatología necesaria para cumplir con las recomendaciones de la GPC-AR
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de contratación de las EPS
6. ¿A quién se le mide?	A las Empresas Promotoras de Salud EPS
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se identifica el número de afiliados y beneficiarios de cada EPS y se realiza el recuento de reumatólogos contratados de tiempo completo para la EPS, o su equivalente en tiempos completos, para finalmente calcular la razón
9. ¿De dónde proviene la información?	De los reportes de afiliados de las EPS y de los contratos celebrados por la EPS con IPS que brinden atención en reumatología
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Variable para las diferentes EPS
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Inicialmente se anticipa que se presenten problemas de captura, procesamiento y reporte de la información
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar de acuerdo con EPS
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Fundamental para determinar la capacidad de atención a los pacientes con AR, de acuerdo con las recomendaciones de la GPC-AR







14. ¿Relevancia en políticas de atención?	Si, a nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social, y globalmente al SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Capacidad de atención a pacientes con AR

Criterios de Calidad

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	No aplica
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI

	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Por determinar
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

5.10.2.2 Tiempo a la primera valoración por reumatología

Anatomía del Indicador

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Tiempo a la primera valoración por reumatología
2. Definición del indicador	Razón entre la sumatoria del tiempo contabilizado en semanas, desde el inicio de los síntomas, hasta la primera valoración por reumatología, en pacientes con sospecha clínica de artritis reumatoide temprana durante un año calendario / Número de pacientes con sospecha de artritis reumatoide temprana, para el mismo año calendario
3. ¿Qué se mide?	El número de semanas entre el inicio de los síntomas y la primera valoración por reumatología







Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Es un indicador mixto que permite obtener el tiempo de acceso a valoración en primer nivel de atención, la eficiencia de ese nivel para remitir a reumatología y la oportunidad de atención de reumatología, acorde con las recomendaciones de la GPC_AR
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica correspondientes a las valoraciones de primera vez en reumatología
6. ¿A quién se le mide?	Se mide en las instituciones prestadoras de servicios de salud, pero hace referencia a la capacidad de atención y estructura global del sistema
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Para los pacientes con impresión diagnóstica de artritis reumatoide temprana valorados por primera vez en la consulta de reumatología, durante un año calendario, se cuantifica el tiempo transcurrido en semanas entre el inicio de los síntomas y la fecha en que se valoró por primera vez en reumatología, se realiza la sumatoria de estos tiempos y para finalmente calcular la razón, se divide por el número de pacientes con impresión diagnóstica de artritis reumatoide temprana valorados por primera vez en la consulta de reumatología durante el mismo año
9. ¿De dónde proviene la información?	De los registros de historia clínica correspondientes a las valoraciones de primera vez realizadas en la consulta de reumatología
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Variable para las diferentes EPS
11. ¿ Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Inicialmente se anticipa que se presenten problemas de captura, procesamiento y reporte de la información
















Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar de acuerdo con IPS, EPS y SGSSS
Otras consideraciones	Es conveniente establecer un sistema específico de registro en las valoraciones de primera vez de la consulta de reumatología
13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Fundamental para determinar la capacidad de cumplir con las recomendaciones de la GPC_AR
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	Si, a nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social, y globalmente al SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Oportunidad / retrasos en la atención de pacientes con artritis reumatoide temprana

Criterios de Calidad

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	No aplica
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿ Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		










Sección	Preguntas	Cumple
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Por determinar
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

5.10.2.3 Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) que inician tratamiento antes de cuatro (4) meses a partir del inicio de los síntomas

Anatomía del Indicador

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos







1. Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) que inician tratamiento antes de cuatro (4) meses a partir del inicio de los síntomas
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje del pacientes con diagnóstico de AR que inician un FARME recomendado por la GPC-AR antes de cuatro meses del inicio de los síntomas
3. ¿Qué se mide?	La proporción de pacientes que inician tratamiento oportunamente
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Para incrementar la garantía de calidad en la atención a los pacientes con AR
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A toda Institución prestadora de servicios de salud que atiende pacientes con AR
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se realizan los recuentos de pacientes con diagnóstico de AR y cuántos de ellos inician un FARME antes de cuatro meses del inicio de los síntomas, para finalmente calcular la proporción
9. ¿De dónde proviene la información?	De los registros de historia clínica
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Deficientes en la mayor proporción de instituciones prestadoras de servicios de salud
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar porcentajes entre instituciones, aseguradores, municipios y regiones
Otras consideraciones	Es conveniente establecer un sistema específico de registro en el formato de historia clínica
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad del manejo de pacientes con AR
















14. ¿Relevancia en políticas de atención?	SI. Instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradoras y Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Control de calidad de atención a pacientes con AR

Criterios de Calidad

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	No aplica
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI










	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Por determinar
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

5.10.2.4 Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) remitidos a terapia ocupacional

Anatomía del Indicador

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) remitidos a terapia ocupacional
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje de personas con diagnóstico de AR que son remitidos a Terapia Ocupacional
3. ¿Qué se mide?	El número de pacientes con diagnóstico de AR que se remiten a terapia ocupacional
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	La terapia ocupacional tiene un efecto significativo para la rehabilitación y funcionalidad de los pacientes con AR
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A las instituciones prestadoras de servicios de salud que atienden pacientes con AR
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente

8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se realizan los recuentos de pacientes con diagnóstico de AR y cuántos de ellos han sido remitidos a terapia ocupacional, para finalmente calcular la proporción
9. ¿De dónde proviene la información?	De los registros de historia clínica
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Se espera que inicialmente sean incompletos y con baja confiabilidad, pero que esta situación se modifique en la medida que avanzan los procesos de diseminación e implementación de la GPC
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparar porcentajes entre instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	Es conveniente establecer un sistema específico de registro en el formato de historia clínica
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad del manejo de pacientes con AR
14. ¿Relevancia en políticas de atención?	SI. Instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradoras y Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Calidad en la atención de los pacientes con AR

Criterios de Calidad

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	No aplica
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI

	A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Por determinar
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

5.10.2.5 Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) en remisión

Anatomía del Indicador

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes con Artritis Reumatoide (Códigos CIE-10: M058, M059, M060, M068, M069) en remisión
2. Definición del indicador	Proporción, expresada como el porcentaje de pacientes con AR que cumplen criterios de remisión de EULAR
3. ¿Qué se mide?	El número de pacientes con AR y cuántos de ellos cumplen criterios de remisión de EULAR
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	El logro de la remisión tiene como determinantes la oportunidad del diagnóstico, del inicio del tratamiento y la efectividad del mismo
5. ¿Cómo se define el indicador?	De los registros de historia clínica
6. ¿A quién se le mide?	A las IPS que atienden pacientes con diagnóstico de AR
7. ¿Cuándo se mide?	Anualmente
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Se realizan los recuentos de pacientes con diagnóstico de AR y cuántos de ellos cumplen criterios de remisión de EULAR, para finalmente calcular la proporción
9. ¿De dónde proviene la información?	De los registros de historia clínica
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Variable de acuerdo con la información de la institución que implementa la GPC
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Comparación por instituciones, municipios y regiones
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad de la atención de los pacientes con AR

14. ¿Relevancia en políticas de atención?	Para instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradores, Ministerio de Salud y Protección Social y globalmente para el SGSSS
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Calidad de la atención de pacientes con AR

Criterios de Calidad

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	SI
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	SI
	A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	SI
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho?	SI
Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	NO
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	SI
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	SI
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	SI
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	SI

	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	SI
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	SI
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	Indeterminado
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	SI

ANEXOS DEL DOCUMENTO







ANEXO No. 1. FORMATO DE CONFLICTO DE INTERÉS.

	Interés económico personal	Interés económico no personal	Interés no económico personal	Interés económico personal de un familiar
Gerardo Quintana	No	No	No	No
Carlos Fernando Grillo-Ardila	No	No	No	No
Paul Mendez Patarroyo	No	No	No	No
Maria Teresa Vallejo	No	No	No	No
Oscar Guevara	Si[1]	No	No	No
Vibian Coy Urrea	No	No	No	No
Carlos Arteaga Unigarro	No	No	No	No
Yimy Medina	No	No	No	No
Mauricio Godoy	No	No	No	No
Rodrigo Pardo	No	No	No	No
Marcela Torres	No	No	No	No
Ricardo Losada	No	No	No	No
Jorge Augusto Díaz	No	No	No	No
Cesar Huerfano	No	No	No	No
Fabián Antonio Dávila	No	No	No	No
Jose Ricardo Urrego	No	No	No	No
Vivian Marcela Molano	No	No	No	No
Leonardo Andrés Anchique	No	No	No	No
Lina Paola Bonilla	No	No	No	No














[1] El año previo a su vinculación al grupo desarrollador de la guía, recibió honorarios como conferencista en temas no relacionados con la Guía.

Notase realizó una reunión de consenso por parte del GDG en donde se estudió por parte de todos sus miembros y de forma independiente, las declaraciones de conflicto de interés de todo el equipo partícipe en la guía.Se decidió la participación por consenso, de todas las personas en esta condición. No se documento duda para la inclusión de algún candidato y en caso de haber existido esta hubiese sido resuelta mediante la consulta con un número plural de miembros del GDG. Los documentos de declaración de conflictos de interés fueron publicados en página web y estuvieron disponibles para la comunidad en general.










ANEXO No. 2. PREGUNTAS DE LA GUÍA Y GRADUACIÓN DE DESENLACES

2.1 PREGUNTAS GENERALES Y ESPECÍFICAS CON ESTRUCTURA PICO

1. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Reumatoide?		
Diagnóstico		
POBLACIÓN	**SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**DESENLACES**
Población mayor de 16 años con sospecha diagnóstica.	**Artralgias de pequeñas articulaciones** **Artralgias de articulaciones metacarpo falángicas.** **Sinovitis de pequeñas articulaciones.** **Dolor a la palpación de articulaciones metacarpo falángicas, interfalángicas proximales y/ o carpos.** **Test de compresión positivo.** **Rigidez articular matutina mayor a 60 minutos.** **Hipertermia articular** **Eritema articular** **Poliartralgias** **Artralgias simétricas**	**Sospecha diagnóstica de AR**

2.¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de Artritis Reumatoide?		
Diagnóstico		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN DIAGNÓSTICA**	**DESENLACES**
Población mayor de 16 años con sospecha diagnóstica.	**Criterios diagnósticos ACR/ EULAR 2010**	**Sensibilidad** **Especificidad** **VPP** **VPN** **LR (+)** **LR (-)**







3.¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico y categorizar en cuanto a severidad a los pacientes con Artritis Reumatoide?		
Diagnóstico		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN DIAGNÓSTICA**	**DESENLACES**
Población mayor de 16 años con sospecha diagnóstica.	**Rayos X** **Ultrasonografía músculo esquelética de manos** **RMN de manos y puño** **PCR.** **Velocidad de Sedimentación Globular.** **Factor Reumatoide** **Anticuerpos antricitrulina.** **Bx sinovial** **HLA DRB1 (Epìtope compartido)** **Genes no HLA :** **PTPN22,** **CTLA4,** **STAT4,** **Osteopontina**	**Sensibilidad** **Especificidad** **VPP** **VPN** **LR (+)** **LR (-)** **Severidad:** **Erosiones articulares,** **Discapacidad funcional,** **Calidad de vida** **Presentismo vs. Ausentismo.**

4.¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Reumatoide categorizado por severidad y estadio de la enfermedad?		
Tratamiento		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA**	**DESENLACES**

Población mayor de 16 años con Diagnóstico confirmado de AR .	Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) Medicamentos neutralizadores del TNF-a Glucocorticoides Medicamentos biológicos no anti TNF-a. Pequeñas moléculas. Anti inflamatorios no Esteroideos – Inhibidores de la COX2. Inmunosupresores No FARME.	Reducción de la actividad de la enfermedad. Calidad de vida. Mejoría en el desempeño diario o la función física. Eventos Adversos Abandono del tratamiento Requerimiento de cointervenciones. Satisfacción con el tratamiento. Adherencia al tratamiento. Ausentismo y presentismo. Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad

5. ¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con Artritis Reumatoide en remisión?		
Tratamiento		
POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	DESENLACES
Población mayor de 16 años con AR en remisión	Cambio en el esquema de tratamiento	No progresión de la enfermedad.

	Tiempo de modificación del esquema de tratamiento.	

6.¿Cuáles son las intervenciones no farmacológicas más efectivas y seguras para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?		
Tratamiento		
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA**	**DESENLACES**
Población mayor de 16 años con AR	**Terapia herbal** **Acupuntura** **Control de peso** **Ejercicio** **Terapia ocupacional** **Terapia con láser a bajas dosis** **Globos de compresión** **Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea** **Termoterapia** **Empleo de órtesis** **Cirugía**	**Manifestaciones extrarticulares.** **Incapacidad total.** **Requerimiento de cointervenciones (dispositivos médicos, cirugías, medicinas complementarias.)** **Reducción de la actividad de la enfermedad.** **Calidad de vida.** **Mejoría en el desempeño diario o la función física.** **Eventos Adversos** **Abandono del tratamiento** **Satisfacción con el tratamiento.** **Adherencia al tratamiento.** **Ausentismo y presentismo.** **Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad**

PREGUNTAS ECONÓMICAS

8. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos comparados con la combinación de un biológico y un FARME no biológico, en pacientes mayores





de 16 años, con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad?			
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN**	**COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población con **Artritis Reumatoide** temprana o muy temprana, con dos o mas factores de mal pronóstico y con alta actividad de la enfermedad .	**Tratamiento combinado con dos o más FARMEs no biológicos**	Tratamiento combinado de un biológico y un FARME no biológico	**Remisión o baja actividad de la enfermedad.**
9. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento combinado de un FARME más un biológico comparados con la monoterapia, en pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana, con dos o más factores de mal pronóstico y con moderada actividad de la enfermedad?.			
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN**	**COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población con **Artritis Reumatoide** temprana o muy temprana, con dos o mas factores de mal pronóstico y con modera actividad de la enfermedad .	**Tratamiento combinado con un FARMEs más un biológicos**	Monoterapia con FARME no biológico	**Remisión o baja actividad de la enfermedad.**
10. ¿Cuál es la costo-efectividad de realizar los niveles de factor reumatoide y de anticuerpos anti-citrulina en pacientes mayores de 16 años con presencia de signos y síntomas sugestivos de sinovitis en quienes esta no puede ser mejor explicada por otra etiología y cuya duración es mayor a 6 semanas ?			
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN**	**COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población mayor de 16 año con presencia de signos y síntomas sugestivos de sinovitis en quienes esta no puede ser mejor explicada por otra etiología y cuya duración es mayor a 6 semanas	Niveles de FR Niveles de AAC Niveles de FR+AAC	No realizar FR No realizar AAC No realizar FR ni AAC	**Remisión o baja actividad de la enfermedad.**
11. ¿Cuál es la costo-efectividad de determinar los niveles de factor reumatoide y de los anticuerpos anti-citrulina en pacientes con Artritis Reumatoide temprana o muy temprana?			
POBLACIÓN	**INTERVENCIÓN**	**COMPARACIÓN**	**DESENLACES**
Población con **Artritis Reumatoide** temprana o muy temprana	Niveles de FR Niveles de ACC Niveles de FR + AAC	No realizar FR No realizar AAC No realizar FR ni AAC	**Remisión o baja actividad de la enfermedad.**













2.2 GRADUACIÓN DE DESENLACESMETODOLOGÍA GRADE

INTEGRANTES QUE ENVIARON EL FORMULARIO: 6

No	DESENLACES	CALIFICACIÓN			
		PROMEDIO	MEDIANA	MÍNIMO	RESULTADO
DIAGNÓSTICO					
¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Reumatoide?					
1	Sospecha diagnóstica de AR	8	9	5	DESENLACE CRÍTICO
¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de Artritis Reumatoide?					
1	Sensibilidad	7.8	8	7	DESENLACE CRÍTICO
2	Especificidad	7.8	8	5	DESENLACE CRÍTICO
3	LR+	7.2	8	4	DESENLACE CRÍTICO
4	LR-	7	8	3	DESENLACE CRÍTICO
5	VPP	7.2	8	4	DESENLACE CRÍTICO
6	VPN	7.2	8	5	DESENLACE CRÍTICO
¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico y categorizar en cuanto a severidad a los pacientes con Artritis Reumatoide?					
1	Sensibilidad	7.7	8	7	DESENLACE CRÍTICO
2	Especificidad	8	8	6	DESENLACE CRÍTICO
3	LR+	7.3	8	5	DESENLACE CRÍTICO
4	LR-	7.5	8	5	DESENLACE CRÍTICO
5	VPP	7.5	8	5	DESENLACE CRÍTICO
6	VPN	7	8	4	DESENLACE CRÍTICO
7	Erosiones articulares	7.8	8	5	DESENLACE CRÍTICO
8	Discapacidad funcional	8.2	8	7	DESENLACE CRÍTICO
9	Calidad de vida	8	8	7	DESENLACE CRÍTICO









10	Presentismo/Ausentismo	7.3	7	6	DESENLACE CRÍTICO
TRATAMIENTO					
¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Reumatoide de acuerdo a la severidad y estadio de la enfermedad?					
1	Reducción de la actividad de la enfermedad	8.5	9	7	DESENLACE CRÍTICO
2	Mejoría en el desempeño diario o la función física.	8.7	9	8	DESENLACE CRÍTICO
3	Calidad de vida.	8.3	8	7	DESENLACE CRÍTICO
4	Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad	7.3	8	6	DESENLACE CRÍTICO
5	Adherencia al tratamiento	8	8	7	DESENLACE CRÍTICO
6	Eventos Adversos	8.3	9	7	DESENLACE CRÍTICO
7	Abandono del tratamiento	7.8	8	6	DESENLACE CRÍTICO
8	Requerimiento de cointervenciones	6.5	7	5	DESENLACE CRÍTICO
9	Satisfacción con el tratamiento	7.3	7	6	DESENLACE CRÍTICO
10	Ausentismo/Presentismo	7.3	8	6	DESENLACE CRÍTICO
¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con Artritis Reumatoideen remisión?					
1	No progresión de la enfermedad	7.8	7	7	DESENLACE CRÍTICO
¿Cuáles son las intervenciones no farmacológicas más efectivas y seguras para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?					
1	Manifestaciones extrarticulares	7.5	7	6	DESENLACE CRÍTICO
2	Incapacidad total	8.2	9	5	DESENLACE CRÍTICO
3	Reducción de la actividad de la enfermedad	6.8	7	6	DESENLACE CRÍTICO
4	Mejoría en el desempeño diario o la función física.	8	8	6	DESENLACE CRÍTICO

5	Calidad de vida.	8.2	8	6	DESENLACE CRÍTICO
6	Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad	6.5	7	5	DESENLACE CRÍTICO
7	Adherencia al tratamiento	7.7	7	6	DESENLACE CRÍTICO
8	Eventos Adversos	8.2	9	6	DESENLACE CRÍTICO
9	Abandono del tratamiento	7.7	8	5	DESENLACE CRÍTICO
10	Requerimiento de cointervenciones (dispositivos médicos, cirugía, medicinas complementarias)	7.2	7	6	DESENLACE CRÍTICO
11	Satisfacción con el tratamiento	7	7	3	DESENLACE CRÍTICO
12	Ausentismo/Presentismo	7.2	8	4	DESENLACE CRÍTICO





ANEXO No. 3. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA Y CALIFICACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

3.1 Búsqueda sistemática de las GPC existentes:

A continuación se presenta de manera esquemática, la búsqueda sistemática de las Guías de Práctica Clínica la guía:

Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis reumatoide
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	Guidelines International Network
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	29/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Guidelines
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid 2. Rheumatoid Arthritis 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic 7. Juvenile Idiopathic Arthritis 8. Arthritides, Juvenile Idiopathic 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile 11. Juvenile Idiopathic Arthritides 12. Arthritis, Juvenile Chronic 13. Chronic Arthritis, Juvenile 14. Juvenile Chronic Arthritis














Bitácora de búsqueda	
	15. Juvenile-Onset Still Disease 16. Juvenile Onset Still Disease 17. Still Disease, Juvenile-Onset 18. Still Disease, Juvenile Onset 19. Still's Disease, Juvenile-Onset 20. Juvenile-Onset Still's Disease 21. Still's Disease, Juvenile Onset 22. Juvenile-Onset Stills Disease 23. Juvenile Onset Stills Disease 24. Stills Disease, Juvenile-Onset 25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

REFERENCIAS

1. Societies AAoSM. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. S3-LL (DGRh, DEGAM, DGOOC, DNEbM, ZVK). 2011.
2. Societies AAoSM. Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. S2k-LL (DOG, DGRh, GKJR). 2011.
3. Societies AAoSM. Juvenile idiopathische Arthritis (JIA). S2k-LL (DGKJ). 2012.
4. Network SSIG. Management of early rheumatoid arthritis (SIGN CPG 123). 2011.






Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis reumatoide
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	National Institute for Health and Clinical Excellence
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Clinical guidelines
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid 2. Rheumatoid Arthritis 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic 7. Juvenile Idiopathic Arthritis 8. Arthritides, Juvenile Idiopathic 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile 11. Juvenile Idiopathic Arthritides 12. Arthritis, Juvenile Chronic 13. Chronic Arthritis, Juvenile 14. Juvenile Chronic Arthritis 15. Juvenile-Onset Still Disease 16. Juvenile Onset Still Disease 17. Still Disease, Juvenile-Onset 18. Still Disease, Juvenile Onset 19. Still's Disease, Juvenile-Onset 20. Juvenile-Onset Still's Disease 21. Still's Disease, Juvenile Onset 22. Juvenile-Onset Stills Disease 23. Juvenile Onset Stills Disease 24. Stills Disease, Juvenile-Onset 25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15







Bitácora de búsqueda	
	OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

REFERENCIAS

1. Patient experience in adult NHS services (CG138). 2012.














Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis reumatoide
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	National Guideline Clearinghouse
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid 2. Rheumatoid Arthritis 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic 7. Juvenile Idiopathic Arthritis 8. Arthritides, Juvenile Idiopathic 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile 11. Juvenile Idiopathic Arthritides 12. Arthritis, Juvenile Chronic 13. Chronic Arthritis, Juvenile 14. Juvenile Chronic Arthritis 15. Juvenile-Onset Still Disease 16. Juvenile Onset Still Disease 17. Still Disease, Juvenile-Onset 18. Still Disease, Juvenile Onset 19. Still's Disease, Juvenile-Onset 20. Juvenile-Onset Still's Disease 21. Still's Disease, Juvenile Onset 22. Juvenile-Onset Stills Disease 23. Juvenile Onset Stills Disease 24. Stills Disease, Juvenile-Onset 25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24











REFERENCIAS

1. National Guideline C. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
2. National Guideline C. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
3. National Guideline C. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
4. National Guideline C. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
5. National Guideline C. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
6. National Guideline C. Espoguia (clinical guidelines for patients with spondyloarthritis). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
7. National Guideline C. Guideline on acquired temporomandibular disorders in infants, children, and adolescents. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.











8. National Guideline C. Acute low back pain. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
9. National Guideline C. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
10. National Guideline C. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline - revision 2010. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
11. National Guideline C. Treatment of anemia with erythropoietic agents in patients with cancer – adaption/adoption of ASH-ASCO guidelines. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
12. National Guideline C. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
13. National Guideline C. Optimizing the management of rotator cuff problems. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
14. National Guideline C. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
15. National Guideline C. Hepatitis C virus. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.











16. National Guideline C. (1) U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. (2) Update to CDC's U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
17. National Guideline C. Genetic considerations for a woman's pre-conception evaluation. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
18. National Guideline C. Forearm, wrist, & hand (acute & chronic), not including carpal tunnel syndrome. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
19. National Guideline C. Diagnosis and treatment of osteoporosis. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
20. National Guideline C. Guideline on antibiotic prophylaxis for dental patients at risk for infection. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
21. National Guideline C. Knee & leg (acute & chronic). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
22. National Guideline C. Osteoporosis: diagnosis, treatment, and fracture prevention. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.







23. National Guideline C. Carpal tunnel syndrome (acute & chronic). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
24. National Guideline C. Ankle & foot (acute & chronic). [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
25. National Guideline C. ACR Appropriateness Criteria® chronic elbow pain. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.
26. National Guideline C. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. [5/3/2012] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [cited]; Available from: http://www.guideline.gov.







Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis reumatoide
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	GuiaSalud
Motor de búsqueda	-
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Guías de Práctica Clínica (catálogo)
Estrategia de búsqueda	1. Artritis Reumatoide 2. Artritis Reumatoidea 3. Artritis Reumatoide Juvenil 4. Artritis Juvenil Crónica 5. Artrítis Idiopática Juvenil 6. Enfermedad de Still de Inicio Juvenil 7. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6

REFERENCIAS

1. Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2011.

Sociedad Española de Reumatología.














Bitácora de búsqueda	
Población	Pacientes con artritis reumatoide
Intervención	-
Comparación	-
Tipo de estudio	Guías de práctica clínica
Base de datos	MEDLINE
Motor de búsqueda	PubMed
Fecha de búsqueda	30/04/2012
Rango de fecha de búsqueda	2010-2012
Otros límites	Practice Guideline
Estrategia de búsqueda	1. Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms] 2. Rheumatoid Arthritis[Text Word] 3. Arthritis, Juvenile Rheumatoid[MeSH Terms] 4. Juvenile Rheumatoid Arthritis[Text Word] 5. Rheumatoid Arthritis, Juvenile[Text Word] 6. Arthritis, Juvenile Idiopathic[Text Word] 7. Juvenile Idiopathic Arthritis[Text Word] 8. Arthritides, Juvenile Idiopathic[Text Word] 9. Idiopathic Arthritides, Juvenile[Text Word] 10. Idiopathic Arthritis, Juvenile[Text Word] 11. Juvenile Idiopathic Arthritides[Text Word] 12. Arthritis, Juvenile Chronic[Text Word] 13. Chronic Arthritis, Juvenile[Text Word] 14. Juvenile Chronic Arthritis[Text Word] 15. Juvenile-Onset Still Disease[Text Word] 16. Juvenile Onset Still Disease[Text Word] 17. Still Disease, Juvenile-Onset[Text Word] 18. Still Disease, Juvenile Onset[Text Word] 19. Still's Disease, Juvenile-Onset[Text Word] 20. Juvenile-Onset Still's Disease[Text Word] 21. Still's Disease, Juvenile Onset[Text Word] 22. Juvenile-Onset Stills Disease[Text Word] 23. Juvenile Onset Stills Disease[Text Word] 24. Stills Disease, Juvenile-Onset[Text Word]







Bitácora de búsqueda	
	25. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

REFERENCIAS

1. U S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. MMWR Recomm Rep. Jun 18;59(RR-4):1-86.
2. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, Ding T, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). Dec;50(12):2311-3.
3. Caporali R, Conti F, Alivernini S, Atzeni F, Seriolo B, Cutolo M, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. Clin Exp Rheumatol. May-Jun;29(3 Suppl 66):S7-14.
4. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. Jun;51(3):199-219.
5. De Kleijn P, Fischer K, Vogely H, Hendriks C, Lindeman E. In-hospital rehabilitation after multiple joint procedures of the lower extremities in haemophilia patients: clinical guidelines for physical therapists. Haemophilia. Nov;17(6):971-8.
6. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, Pipitone N, Miniati I, Montecucco C, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. Clin Exp Rheumatol. May-Jun;29(3 Suppl 66):S15-27.
7. Fonseca JE, Canhao H, Reis P, Santos MJ, Branco J, Quintal A, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - March 2010 update. Acta Reumatol Port. Jan-Mar;35(1):95-8.





8. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. Oct;70(10):1704-12.
9. Hurkmans EJ, van der Giesen FJ, Bloo H, Boonman DC, van der Esch M, Fluit M, et al. Physiotherapy in rheumatoid arthritis: development of a practice guideline. Acta Reumatol Port. Apr-Jun;36(2):146-58.
10. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, Koevoets R, Kuriya B, Schoels M, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis. Jan;70(1):15-24.
11. Martin Mola E, Hernandez B, Garcia-Arias M, Alvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. [Consensus on the Use of Rituximab in Rheumatoid Arthritis. A document with evidence-based recommendations. Grupo de Expertos en Rituximab.]. Reumatol Clin. Jan-Feb;7(1):30-44.
12. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. Feb;69(2):325-31.
13. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. Apr;69(4):631-7.
14. Todoerti M, Pipitone N, Matucci-Cerinic M, Montecucco C, Caporali R. Recommendations for the use of biologic therapy from the Italian Society for Rheumatology: off-label use. Clin Exp Rheumatol. May-Jun;29(3 Suppl 66):S42-62.













15. Williams AE, Davies S, Graham A, Dagg A, Longrigg K, Lyons C, et al. Guidelines for the management of the foot health problems associated with rheumatoid arthritis. Musculoskeletal Care. Jun;9(2):86-92.
16. Yokota S, Mori M, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Itoh Y, et al. Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol. Apr;20(2):107-13.
















3.2 Revisión de títulos, alcances y objetivos y proceso de selección de las Guías elegibles para evaluación de calidad:

En total se recuperaron 41 guías de práctica clínica a través de la estrategia de búsqueda, de las cuales 33 abordaron el manejo de la población con artritis reumatoide y ocho el de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil. Tal y como se menciona en la sección de metodología de esta GPC, mediante consenso no formal el GDG excluyó aquellas guías claramente no relevantes considerando como criterio de selección la revisión de los alcances y objetivos, y la fecha de publicación y/o última actualización. De esta forma, se preservaron siete guías de práctica clínica de artritis reumatoide para evaluación de calidad.

La tabla 3.2.1presenta las características globales de las guías consideradas elegibles para realizar el proceso de evaluación de calidad.

NOMBRE DE LA GUIA	*GRUPO DESARROLLADOR*	*PAIS*	*IDIOMA*	*AÑO DE PUBLICACION/ ACTUALIZACION*
Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part I. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety.	Asociación Canadiense de Reumatología	Canadá	Inglés	2012
Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. Evidencias y Recomendaciones	Gobierno Federal, - Consejo de Salubridad General	México	Español	2010
Management of early rheumatoid arthritis	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Escocia	Inglés	Febrero de 2011
2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis	American College of Rheumatology (ACR)	Estado s Unidos	Inglés	2008 ActualizaciónMay o 2012
Guía de Práctica Clínica Artritis Reumatoide.	Seguro Social del Perú	Perú	Español	Febrero 2011














Guía de Práctica Clínica Artritis Reumatoidea	Hospital Universitario San Ignacio	Colom bia	Español	Febrero 2010
Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España	Sociedad Española de Reumatología	España	Español	Actualización Diciembre 2011











3.3 Evaluación de la calidad e Implementabilidad de las GPC elegibles:

3.3.1 Evaluación de la calidad de las GPC

Una vez detectadas las guías elegibles, se realizó la evaluación de su calidad a través de la aplicación del Instrumento AGREE II. Cada guía fue revisada de manera independiente por dos expertos previamente entrenados en el uso de la herramienta quienes puntuaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios del instrumento. La calificación final se obtuvo mediante un proceso de estandarización de los puntajes de ambos evaluadores, de acuerdo a lo estipulado por la Colaboración AGREE (www.agreetrust.org). Una vez estandarizados los puntajes de los 6 dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía, el cual también fue estandarizado.

La tabla 3.3.1 presenta el consolidado del proceso de evaluación de la calidad para cada una de las guías según los ítems y dominios contemplados en el instrumento AGREE II.

Tabla 3.3.1 Resumen de la Evaluación de Calidad de las Guías de Práctica Clínica elegibles: Artritis Reumatoide

Grupo Desarrollador	***Dominio 1 Alcance y Objetivo***	***Dominio 2 Participación Implicados***	***Dominio 3 Rigor Elaboración***	***Dominio 4 Claridad presentación***	***Dominio 5 Aplicabilidad***	***Dominio 6 Independencia Editorial***	***Recomendación AGREE II***
GUÍA: ARTRITIS REUMATOIDE							
Asociación Canadiense de Reumatología	*97%*	*89%*	*73%*	*86%*	*49%*	*75%*	***Recomendada***
Gobierno Federal, Consejo de Salubridad General	*64%*	*33%*	*52%*	*61%*	*11%*	*58%*	***No recomendada***
Scotish Intercollegiate Guidelines Network	*72%*	*75%*	*66%*	*72%*	*84%*	*42%*	***Recomendada***
American College of Rheumatology	*92%*	*78%*	*86%*	*92%*	*97%*	*92%*	***Recomendada***














Grupo Desarrollador	***Dominio 1 Alcance y Objetivo***	***Dominio 2 Participación Implicados***	***Dominio 3 Rigor Elaboración***	***Dominio 4 Claridad presentación***	***Dominio 5 Aplicabilidad***	***Dominio 6 Independencia Editorial***	***Recomendación AGREE II***
Seguro Social del Perú	*69%*	*22%*	*10%*	*42%*	*8%*	*67%*	***No Recomendada***
Hospital Universitario San Ignacio	*3%*	*0%*	*6%*	*39%*	*0%*	*0%*	***No Recomendada***
Sociedad Española de Reumatología	*47%*	*19%*	*67%*	*67%*	*19%*	*17%*	***No Recomendada***

Posteriormente y siguiendo las recomendaciones de otros GDG internacionales, se procedió a inspeccionar para cada guía el nivel de discrepancia al interior de cada dominio con el fin de identificar aquellos que necesitaban ser revisados y que servirían de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. A continuación se presentan los resultados del nivel de discrepancia en la calificación de los dos evaluadores para cada dominio y para la evaluación global de la GPC, al igual que los dominios que necesitaron ser revisados en la reunión de consenso.

Tabla 3.3.2 Nivel de discrepancia calificación Guía Artritis Reumatoide

Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Canadá			***Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. Canadá***		
Dominio	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**	**Dominio**	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**
1	0.24	Bajo	1	0.47	Bajo
2	0.94	Bajo	2	0.94	Bajo
3	0.71	Bajo	3	0.71	Bajo
4	0.24	Bajo	4	0.24	Bajo
5	1.06	Medio	5	0.88	Bajo
Calificación global de la GPC	0.71	Bajo	Calificación global de la GPC	0.71	Bajo












Numero de Dominios a auditar	**0**	**Numero de Dominios a auditar**	**0**

Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. Evidencias y Recomendaciones. México			***Management of early rheumatoid arthritis. Escocia***		
Dominio	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**	**Dominio**	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**
1	2.12	Alto	1	0.94	Bajo
2	0.94	Bajo	2	0.24	Bajo
3	1.41	Medio	3	0.62	Bajo
4	1.41	Medio	4	0.94	Bajo
5	0.71	Bajo	5	1.24	Medio
Calificación global de la GPC	0.71	Bajo	Calificación global de la GPC	0.35	Bajo
Numero de Dominios a auditar		**0**	**Numero de Dominios a auditar**		**0**

2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Estados Unidos			***Guía de Práctica Clínica Artritis Reumatoide. Perú***		
Dominio	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**	**Dominio**	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**
1	0.71	Bajo	1	0.71	Bajo
2	1.41	Medio	2	1.41	Medio
3	1.15	Medio	3	0.88	Bajo
4	0.24	Bajo	4	1.18	Medio
5	0.71	Bajo	5	0.53	Bajo
Calificación global de la GPC	0.00	Bajo	Calificación global de la GPC	1.41	Medio
Numero de Dominios a auditar		**0**	**Numero de Dominios a auditar**		**0**











Guía de Práctica Clínica Artritis Reumatoidea. Colombia			*Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. España*		
Dominio	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**	**Dominio**	**Desviación estandard**	**Nivel de discrepancia**
1	0.24	Bajo	1	1.18	Medio
2	0.00	Bajo	2	1.18	Medio
3	0.53	Bajo	3	1.24	Medio
4	1.89	Alto	4	1.89	Alto
5	0.00	Bajo	5	0.53	Bajo
Calificación global de la GPC	0.00	Bajo	Calificación global de la GPC	0.00	Bajo
Numero de Dominios a auditar		**0**	**Numero de Dominios a auditar**		**0**

Se destaca que el número de dominios a auditar fue de cero para la totalidad de las guías evaluadas, reflejando un nivel de discrepancia de BAJO a MEDIO entre los evaluadores.







3.4 Matriz final de decisiones: Posibilidad de Implementación de la GPC

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de la guía con el fin de determinar si era factible el proceso de adaptación o por el contrario era necesario el desarrollo *de novo*. Para ello, el GDG consolidó las actividades realizadas, creando una matriz de decisión la cual contempló los ítem descritos en la sección de metodología.

Al revisar la evaluación de calidad para las guía de Artritis Reumatoide, se documentó que tres de las guías sometidas a evaluación obtuvieron un puntaje AGREE II superior al 60% en el dominio de rigor metodológico y fueron recomendadas por ambos evaluadores para ser consideradas como susceptibles de adaptación; motivo por el cual se construyó la matiz de decisiones para las tres guías que cumplieron los criterios de selección y esta fue presentada en reunión sostenida por parte del grupo de expertos temáticos y metodólogos de la guía. Todas las guías fueron valoradas de forma global acorde a los componentes de la matriz de decisión reconociendo las falencias y fortalezas de cada una de ellas.

Tabla 3.4.1 Matriz de decisiones

Grupo Desarrollador	Concordancia con los alcance y objetivos de la GPC	Responde preguntas relevantes de la GPC	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Implementa	Decisión del GDG
GUÍA ARTRITIS REUMATOIDE							
Canadian Rheumatology Association.	PARCIAL	PARCIAL	RECOMENDADA	NO	NO	DUDOSO	**NO ADAPTAR**





Grupo Desarrollador	Concordancia con los alcance y objetivos de la GPC	Responde preguntas relevantes de la GPC	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Implementa	Decisión del GDG
American College of Rheumatology	Sí	PARCIAL	RECOMENDADA	SI	NO	SI	**ADAPTAR RECOMENDACIONES SELECCIONADAS**
Scotish Intercollegiate Guidelines Network	PARCIAL	PARCIAL	RECOMENDADA	SI	SI	SI	**NO ADAPTAR**

El panel en pleno, optó en primera instancia por eliminar la guía perteneciente a la Asociación Canadiense de Reumatología dado que no se dispone de las tablas de evidencia ni de las estrategias de búsqueda y que su evaluación en cuanto a la aplicabilidad resulta dudosa. Para cada una de las dos guías restantes se analizaron la totalidad de los componentes de la matriz de decisión y de esta forma se optó por seleccionar la guía del Colegio Americano de Reumatología dada su concordancia con los alcances y objetivos y en virtud que los algoritmos de manejo ofrecen un manejo escalonado y racional de la entidad lo que a consideración del grupo de expertos temáticos constituye el eje fundamental para la GPC.







ANEXO No. 4. CONSTRUCCIÓN DEL CONJUNTO DE EVIDENCIA: DESARROLLO DE NOVO

Pregunta 1. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Reumatoide?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	28/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: "adolescent (13 to 18 years)" "adult (19 to 44 years)" "middle age (45 to 64 years)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthralgia/ (7562) 2 arthr$.tw. (221413) 3 pain$.tw. (448845) 4 polyarthr$.tw. (8665) 5 exp Synovitis/ (6795) 6 synovi$.tw. (38670) 7 exp Metacarpophalangeal Joint/ (2660) 8 metacarpophalan$.tw. (3409) 9 (metacarpal adj5 phalangeal).tw. (356) 10 exp Finger Joint/ (4786) 11 finger.tw. (49094) 12 digital.tw. (73597) 13 interphalangeal.tw. (4445) 14 exp Carpal Joints/ (330) 15 carpal.tw. (12082) 16 exp Joints/ (184495) 17 joint$.tw. (207610) 18 diarthrosis.tw. (14) 19 articular.tw. (44167)





	20 (squeeze adj5 test).tw. (59) 21 exp Fever/ (34430) 22 fever$.tw. (123703) 23 febrile.tw. (25953) 24 pyrexya$.tw. (0) 25 hypertherm$.tw. (27438) 26 exp Erythema/ (18528) 27 erythem$.tw. (72803) 28 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (1203266) 29 exp Arthritis, Rheumatoid/ (101147) 30 exp Still's Disease, Adult-Onset/ (913) 31 (adult adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (817) 32 (beauvais adj5 disease).tw. (1) 33 (poly adj5 arthritis).tw. (63) 34 rheuma$.tw. (137725) 35 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 (168864) 36 28 and 35 (116696) 37 limit 36 to (yr="2010 - 2013" and ("adolescent (13 to 18 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)") and "reviews (maximizes specificity)") (180)
# de referencias identificadas	180
# de referencias sin duplicados	165 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	29/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad Adolescent, Young Adult, Adult, Middle Age
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'arthralgia'/exp (33770) 2. arthr*:ab,ti (272056) 3. pain*:ab,ti (583559) 4. polyarthr*:ab,ti (12942)














	5. 'synovitis'/exp (15556) 6. synovi*:ab,ti (47112) 7. 'metacarpophalangeal joint'/exp (4034) 8. metacarpophalan*:ab,ti (4039) 9. (metacarpal NEAR/5 phalangeal):ab,ti (416) 10.'finger joint'/exp (2691) 11.finger:ab,ti (55171) 12.digital:ab,ti (84403) 13.interphalangeal:ab,ti (5198) 14.'carpal joint'/exp (225) 15.carpal:ab,ti (14468) 16.'joint'/exp (250547) 17.joint*:ab,ti (254606) 18.diarthrosis:ab,ti (19) 19.articular:ab,ti (53186) 20.(squeeze NEAR/5 test):ab,ti (96) 21.'fever'/exp (130598) 22.fever*:ab,ti (149327) 23.febrile:ab,ti (33091) 24.pyrexya*:ab,ti (0) 25.'hyperthermia'/exp (15937) 26.hypertherm*:ab,ti (31368) 27.'erythema'/exp (68224) 28.erythem*:ab,ti (94208) 29.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 (1597645) 30.'rheumatoid arthritis'/exp (144620) 31.'adult onset still disease'/exp (970) 32.(adult NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (1043) 33.(beauvais NEAR/5 disease):ab,ti (1) 34.(poly NEAR/5 arthritis):ab,ti (107) 35.rheuma*:ab,ti (184604) 36.#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 (226304) 37.#29 AND #36 (159846) 38.#29 AND #36 AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (107)













# de referencias identificadas	107
# de referencias sin duplicados	96 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Arthralgia] explode all trees (716) 2. arthr*:ti,ab (11777) 3. pain*:ti,ab (51523) 4. polyarthr*:ti,ab (200) 5. MeSH descriptor: [Synovitis] explode all trees (122) 6. synovi*:ti,ab (564) 7. MeSH descriptor: [Metacarpophalangeal Joint] explode all trees (66) 8. metacarpophalan*:ti,ab (105) 9. (metacarpal near/5 phalangeal):ti,ab (4) 10. MeSH descriptor: [Finger Joint] explode all trees (93) 11. finger:ti,ab (2025) 12. digital:ti,ab (2648) 13. interphalangeal:ti,ab (126) 14. MeSH descriptor: [Carpal Joints] explode all trees (3) 15. carpal:ti,ab (605) 16. MeSH descriptor: [Joints] explode all trees (5432) 17. joint*:ti,ab (8231) 18. diarthrosis:ti,ab (0) 19. articular:ti,ab (1542) 20. (squeeze near/5 test):ti,ab (9) 21. MeSH descriptor: [Fever] explode all trees (1627) 22. fever*:ti,ab (5488) 23. febrile:ti,ab (2213) 24. pyrexya*:ti,ab (0) 25. hypertherm*:ti,ab (624) 26. MeSH descriptor: [Erythema] explode all trees (741)














	27.erythem*:ti,ab (3016) 28.#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 (80241) 29.MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees (4031) 30.MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees (0) 31.adult near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (3) 32.(beauvais near/5 disease):ti,ab (0) 33.(poly near/5 arthritis):ti,ab (5) 34.rheuma*:ti,ab (6528) 35.#29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 (7036) 36.#35 and #28 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (168)
# de referencias identificadas	168
# de referencias sin duplicados	165 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	15/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 2. ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de Artritis Reumatoide?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva











Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Adolescent, Young Adult, Adult, Middle Age
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 (american adj5 college).tw. (26332) 2 acr.tw. (5743) 3 rheumat$.tw. (138365) 4 (european adj5 league).tw. (823) 5 eular.tw. (1031) 6 criteri$.tw. (409229) 7 exp Synovitis/ (6818) 8 synovi$.tw. (38804) 9 exp Rheumatoid Factor/ (8061) 10 (factor adj5 rheumat$).tw. (9217) 11 exp Blood Sedimentation/ (10113) 12 (blood adj5 sedimentation).tw. (1806) 13 (sedimentation adj5 erythrocyte).tw. (9673) 14 esr.tw. (13638) 15 westergren.tw. (262) 16 exp C-Reactive Protein/ (30717) 17 (react$ adj5 protein).tw. (64092) 18 creactive.tw. (54) 19 crp.tw. (27247) 20 citrullin$.tw. (7032) 21 antibod$.tw. (717643) 22 ACPA.tw. (559) 23 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (1357738) 24 exp Arthritis, Rheumatoid/ (101540) 25 arthr$.tw. (222729) 26 exp Still's Disease, Adult-Onset/ (925) 27 (adult adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (828) 28 (beauvais adj5 disease).tw. (1)











	29 polyarthritis.tw. (7823) 30 (poly adj5 arthritis).tw. (63) 31 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 (257965) 32 23 and 31 (119097) 33 limit 32 to (yr="2010 - 2013" and ("adolescent (13 to 18 years)" or "young adult and adult (19-24 and 19-44)" or "middle age (45 to 64 years)") and "reviews (maximizes specificity)") (246)
# de referencias identificadas	246
# de referencias sin duplicados	157 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	30/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Adolescent, adult, aged
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. (american NEAR/5 college):ab,ti (59534) 2. acr:ab,ti (9531) 3. rheumat*:ab,ti (182999) 4. (european NEAR/5 league):ab,ti (1036) 5. eular:ab,ti (1936) 6. criteri*:ab,ti (524010) 7. 'synovitis'/exp (15493) 8. synovi*:ab,ti (46769) 9. 'rheumatoid factor'/exp (14219) 10.(factor NEAR/5 rheumat*):ab,ti (11564) 11.'erythrocyte sedimentation rate'/exp (25777) 12.(blood NEAR/5 sedimentation):ab,ti (2285) 13.(sedimentation NEAR/5 erythrocyte):ab,ti (12063) 14.esr:ab,ti (18846) 15.westergren:ab,ti (369) 16.'c reactive protein'/exp (77750) 17.(react* NEAR/5 protein):ab,ti (72579) 18.creactive:ab,ti (401)











	19.crp:ab,ti (40466) 20.'cyclic citrullinated peptide antibody'/exp (1944) 21.citrullin*:ab,ti (8305) 22.antibod*:ab,ti (790832) 23.acpa:ab,ti (978) 24.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 (1651524) 25.'rheumatoid arthritis'/exp (143720) 26.arthr*:ab,ti (270389) 27.'adult onset still disease'/exp (967) 28.(adult NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (1038) 29.(beauvais NEAR/5 disease):ab,ti (1) 30.polyarthritis:ab,ti (10199) 31.(poly NEAR/5 arthritis):ab,ti (105) 32.#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 (316951) 33.#24 AND #32 (153344) 34.#24 AND #32 AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (115)
# de referencias identificadas	115
# de referencias sin duplicados	112 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	30/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. (american near/5 college):ti,ab (1108) 2. acr:ti,ab (480) 3. rheumat*:ti,ab (6545)







	4. (european near/5 league):ti,ab (64) 5. eular:ti,ab (86) 6. criteri*:ti,ab (29813) 7. MeSH descriptor: [Synovitis] explode all trees (122) 8. synovi*:ti,ab (566) 9. MeSH descriptor: [Rheumatoid Factor] explode all trees (99) 10. (factor near/5 rheumat*):ti,ab (263) 11. MeSH descriptor: [Blood Sedimentation] explode all trees (405) 12. (blood near/5 sedimentation):ti,ab (74) 13. (sedimentation near/5 erythrocyte):ti,ab (686) 14. esr:ti,ab (486) 15. westergren:ti,ab (28) 16. MeSH descriptor: [C-Reactive Protein] explode all trees (2640) 17. (react* near/5 protein):ti,ab (4128) 18. creactive:ti,ab (6) 19. crp:ti,ab (2208) 20. citrullin*:ti,ab (127) 21. antibod*:ti,ab (10335) 22. ACPA:ti,ab (6) 23. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 (50610) 24. MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees (4047) 25. arthr*:ti,ab (11826) 26. MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees (0) 27. (adult near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (39 28. (beauvais near/5 disease):ti,ab (0) 29. polyarthritis:ti,ab (169) 30. (poly near/5 arthritis):ti,ab (5) 31. #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 (12379) 32. #23 and #31 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (213)
# de referencias identificadas	213
# de referencias sin duplicados	212 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	30/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el Repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 3. ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico y categorizar en cuanto a severidad a los pacientes con Artritis Reumatoide?

Reporte de búsqueda electrónica#1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE DailyUpdate
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Adolescent, Young Adult, Adult, Middle Age
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 expRadiography/ (626230) 2 radiogra$.tw. (157324) 3 radioimaging.tw. (213) 4 radiophotography.tw. (137) 5 (ray$ adj5 diagnostic).tw. (2316) 6 ro?ntgen$.tw. (33592) 7 (ray adj5 imaging).tw. (4250) 8 (ray adj5 photography).tw. (162) 9 exp Ultrasonography/ (245763)







	10 ultrason$.tw. (115182) 11 (sonography adj5 medical).tw. (66) 12 echo$.tw. (162963) 13 doptone.tw. (11) 14 exp Magnetic Resonance Imaging/ (313121) 15 (magnetic adj5 resonance adj5 imaging).tw. (144908) 16 (nmr adj5 imaging).tw. (1708) 17 zeugmatography.tw. (22) 18 tomography.tw. (221625) 19 (magnetization adj5 transfer adj5 imaging).tw. (712) 20 mri.tw. (139728) 21 (imaging adj5 chemical adj5 shift).tw. (1005) 22 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (1434114) 23 exp Hand/ (68082) 24 exp Hand Joints/ (14372) 25 exp Hand Bones/ (8479) 26 exp Wrist/ (6302) 27 exp Wrist Joint/ (7276) 28 hand$.tw. (428564) 29 wrist$.tw. (25278) 30 carp$.tw. (31432) 31 radiocarp$.tw. (1072) 32 exp Foot/ (39517) 33 exp Foot Joints/ (16520) 34 foot.tw. (64013) 35 (articulationes adj5 pedis).tw. (1) 36 feet.tw. (20808) 37 exp Joints/ (184854) 38 joint$.tw. (208292) 39 diarthrosis.tw. (14) 40 articular.tw. (44260) 41 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 (879175) 42 22 and 41 (106368) 43 exp C-Reactive Protein/ (30569) 44 (react$ adj5 protein).tw. (63845) 45 creactive.tw. (54) 46 crp.tw. (27103) 47 exp Blood Cell Count/ (120837) 48 blood.tw. (1389428)














	49 cbc.tw. (2051) 50 fbc.tw. (379) 51 exp Blood Sedimentation/ (10100) 52 (sedimentation adj5 erythrocyte).tw. (9643) 53 esr.tw. (13605) 54 westergren.tw. (260) 55 exp Rheumatoid Factor/ (8057) 56 (factor adj5 rheumat$).tw. (9194) 57 exp Synovial Fluid/ (11149) 58 synovia$.tw. (30502) 59 (joint adj5 aspiration).tw. (481) 60 exp Biopsy/ (222676) 61 biops$.tw. (290350) 62 exp Epitope Mapping/ (5788) 63 (epitope adj5 mapping$).tw. (2794) 64 exp HLA-B27 Antigen/ (3106) 65 (hla adj5 b27).tw. (3984) 66 antigen$.tw. (528963) 67 exp Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22/ (516) 68 (protein adj5 tyrosine adj5 phosphatase).tw. (6942) 69 (lymphoid adj5 phosphatase).tw. (141) 70 (ptpase adj5 lyp$).tw. (0) 71 PTPN$.tw. (1702) 72 exp CTLA-4 Antigen/ (5056) 73 ctla$.tw. (6841) 74 exp STAT4 Transcription Factor/ (749) 75 STAT4$.tw. (1006) 76 (signal adj5 transducer adj5 activator adj5 transcription).tw. (7383) 77 expOsteopontin/ (4713) 78 osteopontin.tw. (6659) 79 sialoprotein.tw. (2137) 80 (secreted adj5 phosphoprotein).tw. (238) 81 uropontin.tw. (26) 82 spp1.tw. (624) 83 citrullin$.tw. (7003) 84 antibod$.tw. (716543) 85 ACPA.tw. (554) 86 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or











	62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 (2931583) 87 exp Arthritis, Rheumatoid/ (101402) 88 arthr$.tw. (222098) 89 exp Still's Disease, Adult-Onset/ (921) 90 (adult adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (824) 91 (beauvais adj5 disease).tw. (1) 92 polyarthritis.tw. (7815) 93 (poly adj5 arthritis).tw. (63) 94 rheuma$.tw. (138135) 95 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 (300264) 96 86 and 95 (98429) 97 limit 96 to (yr="2010 - 2013" and ("adolescent (13 to 18 years)" or "young adult (19 to 24 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "young adult and adult (19-24 and 19-44)" or "middle age (45 to 64 years)") and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (458) 98 98 limit 96 to (yr="2010 - 2013" and ("adolescent (13 to 18 years)" or "young adult (19 to 24 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "young adult and adult (19-24 and 19-44)" or "middle age (45 to 64 years)") and "reviews (maximizes specificity)") (111)
# de referencias identificadas	111
# de referencias sin duplicados	86 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	13/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Adolescent, adult, aged
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'radiography'/exp (923268) 2 radiogra*:ab,ti (180253) 3 radioimaging:ab,ti (245)











	4 radiophotography:ab,ti (184) 5 (ray* NEAR/5 diagnostic):ab,ti (2998) 6 ro?ntgen* (82402) 7 (ray NEAR/5 imaging):ab,ti (4503) 8 (ray NEAR/5 photography):ab,ti (211) 9 'echography'/exp (490490) 10 ultrason*:ab,ti (142759) 11 (sonography NEAR/5 medical):ab,ti (166) 12 echo*:ab,ti (220667) 13 doptone:ab,ti (12) 14 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp (493604) 15 (magnetic NEAR/5 resonance):ab,ti AND imaging:ab,ti (173494) 16 (nmr NEAR/5 imaging):ab,ti (1970) 17 zeugmatography:ab,ti (27) 18 tomography:ab,ti (254395) 19 (magnetization NEAR/5 transfer):ab,ti AND imaging:ab,ti (1349) 20 mri:ab,ti (191210) 21 (imaging NEAR/5 chemical):ab,ti AND shift:ab,ti (1158) 22 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 (2023442) 23 'hand'/exp (60230) 24 'hand joint'/exp (330) 25 'hand bone'/exp (11226) 26 'wrist'/exp (163928) 27 hand*:ab,ti (528703) 28 wrist*:ab,ti (30931) 29 carp*:ab,ti (37051) 30 radiocarp*:ab,ti (1245) 31 'foot'/exp (36108) 32 foot:ab,ti (76896) 33 (articulationes NEAR/5 pedis):ab,ti (3) 34 feet:ab,ti (26266) 35 'joint'/exp (251155) 36 joint*:ab,ti (255103) 37 diarthrosis:ab,ti (19) 38 articular:ab,ti (53330)











	39 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 (1079058) 40 #22 AND #39 (155860) 41 'c reactive protein'/exp (77741) 42 (react* NEAR/5 protein):ab,ti (73036) 43 creactive:ab,ti (399) 44 crp:ab,ti (40719) 45 'blood cell count'/exp (176703) 46 blood:ab,ti (1690129) 47 cbc:ab,ti (3743) 48 fbc:ab,ti (641) 49 'erythrocyte sedimentation rate'/exp (25787) 50 (sedimentation NEAR/5 erythrocyte):ab,ti (12121) 51 esr:ab,ti (18947) 52 westergren:ab,ti (367) 53 'rheumatoid factor'/exp (14314) 54 (factor NEAR/5 rheumat*):ab,ti (11654) 55 'joint aspiration'/exp (632) 56 synovia*:ab,ti (36778) 57 (joint NEAR/5 aspiration):ab,ti (610) 58 'joint biopsy'/exp (1045) 59 'biopsy'/exp (451199) 60 biops*:ab,ti (377033) 61 'epitope mapping'/exp (5289) 62 (epitope NEAR/5 mapping*):ab,ti (2859) 63 'hla b27 antigen'/exp (5153) 64 (hla NEAR/5 b27):ab,ti (4953) 65 antigen*:ab,ti (578939) 66 'non receptor protein tyrosine phosphatase 22'/exp (573) 67 (protein NEAR/5 tyrosine):ab,ti AND phosphatase:ab,ti (8185) 68 (lymphoid NEAR/5 phosphatase):ab,ti (155) 69 (ptpase NEAR/5 lyp*):ab,ti (0) 70 ptpn*:ab,ti (2041) 71 'cytotoxic t lymphocyte antigen 4'/exp (7997) 72 ctla*:ab,ti (6671) 73 'stat4 protein'/exp (1575) 74 stat4*:ab,ti (1087) 75 (signal NEAR/5 transducer):ab,ti AND (activator NEAR/5 transcription):ab,ti (7219)







	76 'osteopontin'/exp (8629) 77 osteopontin:ab,ti (7344) 78 sialoprotein:ab,ti (2089) 79 (secreted NEAR/5 phosphoprotein):ab,ti (263) 80 uropontin:ab,ti (27) 81 spp1:ab,ti (701) 82 'cyclic citrullinated peptide antibody'/exp (1929) 83 citrullin*:ab,ti (8371) 84 antibod*:ab,ti (795572) 85 acpa:ab,ti (991) 86 #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #8 (3565824) 87 'rheumatoid arthritis'/exp (144891) 88 arthr*:ab,ti (272577) 89 'adult onset still disease'/exp (974) 90 (adult NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (1047) 91 (beauvais NEAR/5 disease):ab,ti (1) 92 polyarthritis:ab,ti (10338) 93 (poly NEAR/5 arthritis):ab,ti (108) 94 rheuma*:ab,ti (184901) 95 #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 (380020) 96 #87 AND #96 (132457) 97 #87 AND #96 AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (53)
# de referencias identificadas	53
# de referencias sin duplicados	45 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB)





	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	13/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees (12380) 2 radiogra*:ti,ab (5091) 3 radioimaging:ti,ab (1) 4 radiophotography:ti,ab (0) 5 (ray* near/5 diagnostic):ti,ab (25) 6 ro?ntgen*:ti,ab (361) 7 (ray near/5 imaging):ti,ab (78) 8 (ray near/5 photography):ti,ab (1) 9 MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees (6996) 10 ultrason*:ti,ab (4191) 11 (sonography near/5 medical):ti,ab (2) 12 echo*:ti,ab (5856) 13 doptone:ti,ab (0) 14 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees (4842) 15 (magnetic near/5 resonance near/5 imaging):ti,ab (3291) 16 (nmr near/5 imaging):ti,ab (12) 17 zeugmatography:ti,ab (0) 18 tomography:ti,ab (5312) 19 (magnetization near/5 transfer near/5 imaging):ti,ab (28) 20 mri:ti,ab (2874) 21 (imaging near/5 chemical near/5 shift):ti,ab (14) 22 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 (36698) 23 MeSH descriptor: [Hand] explode all trees (1895) 24 MeSH descriptor: [Hand Joints] explode all trees (347) 25 MeSH descriptor: [Hand Bones] explode all trees (116) 26 MeSH descriptor: [Wrist] explode all trees (220) 27 MeSH descriptor: [Wrist Joint] explode all trees (171) 28 hand*:ti,ab (15159)














	29 wrist*:ti,ab (1492) 30 radiocarp*:ti,ab (13) 31 MeSH descriptor: [Foot] explode all trees (1061) 32 MeSH descriptor: [Foot Joints] explode all trees (511) 33 foot:ti,ab (3630) 34 (articulationes near/5 pedis):ti,ab (1) 35 feet:ti,ab (3630) 36 MeSH descriptor: [Joints] explode all trees (5461) 37 joint*:ti,ab (8260) 38 diarthrosis:ti,ab (0) 39 articular:ti,ab (1549) 40 #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 (31585) 41 #22 and #40 (2958) 42 MeSH descriptor: [C-Reactive Protein] explode all trees (2638) 43 (react* near/5 protein):ti,ab (4120) 44 creactive:ti,ab (6) 45 crp:ti,ab (2207) 46 MeSH descriptor: [Blood Cell Count] explode all trees (6006) 47 blood:ti,ab (86110) 48 cbc:ti,ab (89) 49 fbc:ti,ab (20) 50 MeSH descriptor: [Blood Sedimentation] explode all trees (405) 51 (sedimentation near/5 erythrocyte):ti,ab (686) 52 esr:ti,ab (486) 53 westergren:ti,ab (28) 54 MeSH descriptor: [Rheumatoid Factor] explode all trees (99) 55 (factor near/5 rheumat*):ti,ab (262) 56 MeSH descriptor: [Synovial Fluid] explode all trees (112) 57 synovia*:ti,ab (353) 58 (joint near/5 aspiration):ti,ab (15) 59 MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees (4834) 60 biops*:ti,ab (8985) 61 MeSH descriptor: [Epitope Mapping] explode all trees (11) 62 (epitope near/5 mapping*):ti,ab (0) 63 MeSH descriptor: [HLA-B27 Antigen] explode all trees (15)











	64 (hla near/5 b27):ti,ab (25) 65 antigen*:ti,ab (7390) 66 MeSH descriptor: [Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22] explode all trees (2) 67 (protein near/5 tyrosine near/5 phosphatase):ti,ab (10) 68 (lymphoid near/5 phosphatase):ti,ab (0) 69 (ptpase near/5 lyp*):ti,ab (0) 70 PTPN*:ti,ab (3) 71 MeSH descriptor: [CTLA-4 Antigen] explode all trees (21) 72 ctla*:ti,ab (41) 73 MeSH descriptor: [STAT4 Transcription Factor] explode all trees (3) 74 STAT4*:ti,ab (1) 75 (signal near/5 transducer near/5 activator near/5 transcription):ti,ab (14) 76 MeSH descriptor: [Osteopontin] explode all trees (29) 77 osteopontin:ti,ab (43) 78 sialoprotein:ti,ab (10) 79 (secreted near/5 phosphoprotein):ti,ab (0) 80 uropontin:ti,ab (0) 81 spp1:ti,ab (2) 82 citrullin*:ti,ab (126) 83 antibod*:ti,ab (10325) 84 ACPA:ti,ab (6) 85 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees (4045) 86 arthr*:ti,ab (11819) 87 MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees (0) 88 (adult near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (3) 89 (beauvais near/5 disease):ti,ab (0) 90 polyarthritis:ti,ab (169) 91 (poly near/5 arthritis):ti,ab (5) 92 rheuma*:ti,ab (6553) 93 #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 (126434)







	94 #41 and #93 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (45)
# de referencias identificadas	45
# de referencias sin duplicados	45 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	12/09/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el Repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 4. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Reumatoide categorizado por severidad y estadio de la enfermedad?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthritis, Rheumatoid/ (100503) 2 arthr$.tw. (219348)





	3 exp Still's Disease, Adult-Onset/ (906) 4 (adult adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (812) 5 (beauvais adj5 disease).tw. (1) 6 polyarthritis.tw. (7774) 7 (poly adj5 arthritis).tw. (63) 8 rheuma$.tw. (136593) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (296903) 10 exp Antirheumatic Agents/ (333317) 11 antirheumatic.tw. (4546) 12 (anti adj5 rheumatic).tw. (1901) 13 antiarthritic.tw. (522) 14 (disease adj5 modifying).tw. (8452) 15 FARME$.tw. (2397) 16 (TNFadj5 alpha adj5 inhibitor$).tw. (0) 17 (tumor adj5 necrosis adj5 factor adj5 alpha adj5 inhibitor).tw. (460) 18 (anti adj5 TNF adj5 alpha).tw. (3939) 19 exp Immunosuppressive Agents/ (259649) 20 immunosuppress$.tw. (106802) 21 (immun$ adj5 supress$).tw. (23) 22 immunodepressant.tw. (133) 23 exp Biological Therapy/ (341732) 24 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10123) 25 biotherap$.tw. (1700) 26 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2276) 27 (brm adj5 therap$).tw. (58) 28 immunotherap$.tw. (46446) 29 (immun$ adj5 therap$).tw. (48539) 30 (immun$ adj5 treatment).tw. (37992) 31 exp Organogold Compounds/ (2966) 32 organogold.tw. (40) 33 exp Gold/ (21746) 34 gold.tw. (85148) 35 exp Adrenal Cortex Hormones/ (336992) 36 cortic$.tw. (311532) 37 (adren$ adj5 cort$).tw. (26523) 38 (adren$ adj5 steroid$).tw. (7682) 39 adrenocorticosteroid.tw. (136) 40 (adreno$ adj5 hormone$).tw. (10383) 41 exp Glucocorticoids/ (163189) 42 gl?cocort$.tw. (54909)











	43	exp Auranofin/ (752)
	44	auranofin.tw. (818)
	45	exp Cyclophosphamide/ (47911)
	46	cyclophospha$.tw. (40007)
	47	cyclofosfamid$.tw. (17)
	48	cytophospha$.tw. (1)
	49	exp Sulfasalazine/ (3666)
	50	sulphasalazin$.tw. (1128)
	51	sulf?sal?zin$.tw. (2448)
	52	salazosulf?pyridine.tw. (204)
	53	salazopyri$.tw. (251)
	54	salicylazosulfapyridin$.tw. (148)
	55	(salazo adj5 sulfapyridine).tw. (1)
	56	(salazosulfa adj5 pyridine).tw. (0)
	57	(salicyl adj5 sulfapridine).tw. (0)
	58	exp Methotrexate/ (32191)
	59	meth?otrexat$.tw. (31299)
	60	metot?rexate.tw. (60)
	61	methohexate.tw. (0)
	62	amethopterin.tw. (363)
	63	methylaminopterin$.tw. (7)
	64	mtx.tw. (8758)
	65	exp Azathioprine/ (13708)
	66	az?thiop?i$.tw. (12944)
	67	mercaptopurine.tw. (3729)
	68	exp Gold Sodium Thiomalate/ (1256)
	69	thiomal$.tw. (585)
	70	aurothiomalate.tw. (466)
	71	(gold adj5 mercaptosuccin$).tw. (13)
	72	exp Hydroxychloroquine/ (1914)
	73	hydroxychlorochin$.tw. (4)
	74	hydroc?loroquine.tw. (15)
	75	oxychlorochin$.tw. (0)
	76	tofacitinib.tw. (113)
	77	tasocitinib.tw. (15)
	78	exp Minocycline/ (4432)
	79	m?nocyclin$.tw. (4798)
	80	leflunomide.tw. (1589)
	81	exp Cyclosporine/ (27694)
	82	c?closporin$.tw. (46097)
	83	exp Penicillamine/ (7663)











	84 penicillamin$.tw. (6522) 85 mercaptovaline.tw. (4) 86 etanercept.tw. (4629) 87 (tnf$ adj5 fusion adj5 protein).tw. (383) 88 (tnt adj5 fusion adj5 protein).tw. (4) 89 exp Antibodies, Monoclonal, Humanized/ (31538) 90 antibod$.tw. (710171) 91 adalimumab.tw. (3980) 92 tocilizumab.tw. (737) 93 denosumab.tw. (1044) 94 exp Antibodies, Monoclonal/ (195836) 95 infliximab.tw. (7665) 96 canakinumab.tw. (117) 97 golimumab.tw. (262) 98 belimumab.tw. (226) 99 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4078) 100 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (859) 101 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3021) 102 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (50) 103 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3227) 104 anakinra.tw. (818) 105 exp Recombinant Fusion Proteins/ (88744) 106 (protein$ adj5 recombinant).tw. (46075) 107 (protein$ adj5 fusion).tw. (47865) 108 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (8904) 109 rilonacept.tw. (70) 110 exp Immunoconjugates/ (10144) 111 immunoconjugate$.tw. (1217) 112 radioimmunoconjugate$.tw. (471) 113 abatacept.tw. (778) 114 exp Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/ (11154) 115 rituximab.tw. (10250) 116 exp Immunoglobulin Fab Fragments/ (25051) 117 immunoglobulin$.tw. (126509) 118 (fab adj5 fragment$).tw. (6177) 119 certolizumab.tw. (476) 120 exp Prednisone/ (34813) 121 predniso$.tw. (40927) 122 exp Methylprednisolone/ (16478) 123 methylpredniso$.tw. (12057) 124 exp Pulse Therapy, Drug/ (1231)











	125 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (31) 126 exp Triamcinolone Acetonide/ (5014) 127 exp Triamcinolone/ (8141) 128 triamcinol$.tw. (5942) 129 exp Betamethasone/ (6224) 130 betamet?a?o$.tw. (3884) 131 (beta adj5 methason$).tw. (128) 132 betadexamethasone.tw. (0) 133 flubenisolone.tw. (0) 134 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (158499) 135 (anti inflamatory adj5 non steroid$).tw. (15) 136 (anti inflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 137 (antiinflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 138 (antiinflamatory adj5 non steroid$).tw. (5) 139 (anti inflamatory adj5 analgesic$).tw. (5) 140 (antiinflamatory adj5 analgesic$).tw. (11) 141 (aspirin like adj5 agent$).tw. (13) 142 NSAID$.tw. (17963) 143 exp Diclofenac/ (5888) 144 dic?ofena$.tw. (7655) 145 dic?lophena$.tw. (61) 146 dichlofena$.tw. (9) 147 exp Ibuprofen/ (6632) 148 ibuprofen.tw. (9124) 149 exp Indomethacin/ (28666) 150 indomet?acin$.tw. (33860) 151 m?loxicam.tw. (1252) 152 exp Naproxen/ (3336) 153 naproxen.tw. (4598) 154 celecoxib.tw. (4292) 155 exp Ketoprofen/ (2197) 156 ketoprofen.tw. (2851) 157 nimesulide.tw. (1381) 158 exp Aspirin/ (38218) 159 aspirin.tw. (36802) 160 (acetyl?salicyl$ adj5 acid).tw. (7299) 161 (acetosalicylic adj5 acid).tw. (13) 162 (acetyl$ adj5 salicyl$).tw. (1250) 163 ASA.tw. (17296) 164 exp Acetaminophen/ (13902) 165 acet?minophen$.tw. (10064)











	166 (acetamino adj5 phenol).tw. (2) 167 acetylaminophenol.tw. (7) 168 acetamol.tw. (0) 169 paracetamol.tw. (7865) 170 exp Analgesics, Opioid/ (91450) 171 (narcotic adj5 analge$).tw. (2385) 172 opioid$.tw. (57180) 173 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 (2557155) 174 9 and 173 (85822) 175 limit 174 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (maximizes specificity)") (487)
# de referencias identificadas	487
# de referencias sin duplicados	395 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	13/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
















Otros límites	Revisiones (máxima especificidad) sólo EMBASE
Estrategia de búsqueda (resultados)	1.'rheumatoid arthritis'/exp (143796) 2.arthr*:ab,ti (270510) 3.'adult onset still disease'/exp (957) 4.(adult NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (1034) 5.(beauvais NEAR/5 disease):ab,ti (1) 6.polyarthritis:ab,ti (10311) 7.(poly NEAR/5 arthritis):ab,ti (106) 8.rheuma*:ab,ti (183637) 9.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (377175) 10. 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1503418) 11. 'antirheumatic agent'/exp (383912) 12. antirheumatic:ab,ti (6133) 13. (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2764) 14. antiarthritic:ab,ti (680) 15. 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6157) 16. (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11236) 17. FARME*:ab,ti (4560) 18. 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp (4037) 19. (tnf NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor*:ab,ti (4268) 20. (tumor NEAR/5 necrosis):ab,ti AND (factor NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (2012) 21. (anti NEAR/5 tnf):ab,ti AND alpha:ab,ti (2307) 22. 'immunosuppressive agent'/exp (533876) 23. immunosuppress*:ab,ti (129904) 24. (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (128) 25. immunodepressant:ab,ti (249) 26. 'biological therapy'/exp (1051976) 27. (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13318) 28. biotherap*:ab,ti (2253) 29. (biologic* NEAR/5 response):ab,ti AND modifier*:ab,ti (2612) 30. (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (99) 31. 'immunotherapy'/exp (120751) 32. immunotherap*:ab,ti (58497) 33. (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (61679) 34. (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (47845) 35. 'organogold compound'/exp (388)














	36. organogold:ab,ti (26) 37. 'gold'/exp (30655) 38. gold:ab,ti (97787) 39. 'corticosteroid'/exp (703719) 40. cortic*:ab,ti (367011) 41. (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (29746) 42. (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8739) 43. adrenocorticosteroid:ab,ti (161) 44. (adreno* NEAR/5 hormone*):ab,ti (11261) 45. 'glucocorticoid'/exp (536112) 46. glucocort*:ab,ti (63450) 47. glycocortico*:ab,ti (298) 48. 'auranofin'/exp (2462) 49. auranofin:ab,ti (1038) 50. 'cyclophosphamide'/exp (161581) 51. 'cyclophosphamide derivative'/exp (227) 52. cyclophospha*:ab,ti (49992) 53. cyclofosfamid*:ab,ti (62) 54. cytophospha*:ab,ti (6) 55. 'salazosulfapyridine'/exp (18759) 56. sulphasalazin*:ab,ti (1511) 57. sulfasalazin*:ab,ti (3282) 58. sulfosalazine:ab,ti (3) 59. sulfasalizine:ab,ti (6) 60. salazosulfapyridine:ab,ti (348) 61. salazosulfpyridine:ab,ti (0) 62. salazopyri*:ab,ti (385) 63. salicylazosulfapyridin*:ab,ti (195) 64. (salazo NEAR/5 sulfapyridine):ab,ti (2) 65. (salazosulfa NEAR/5 pyridine):ab,ti (0) 66. (salicyl NEAR/5 sulfapridine):ab,ti (0) 67. 'methotrexate'/exp (124667) 68. 'methotrexate derivative'/exp (294) 69. methotrexat*:ab,ti (40934) 70. methrotrexate:ab,ti (57) 71. metotrexate:ab,ti (176) 72. metothrexate:ab,ti (54) 73. methohexate:ab,ti (0) 74. amethopterin:ab,ti (385) 75. methylaminopterin*:ab,ti (9) 76. mtx:ab,ti (12266)










	77. 'azathioprine'/exp (69790) 78. 'azathioprine derivative'/exp (45) 79. azathiopri*:ab,ti (17038) 80. azathiopi*:ab,ti (19) 81. azothiopri*:ab,ti (78) 82. mercaptopurine:ab,ti (4729) 83. 'aurothiomalate'/exp (3182) 84. thiomal*:ab,ti (729) 85. aurothiomalate:ab,ti (567) 86. (gold NEAR/5 mercaptosuccin*):ab,ti (12) 87. 'hydroxychloroquine'/exp (13205) 88. hydroxychlorochin*:ab,ti (9) 89. hydrochloroquine:ab,ti (31) 90. hydrocloroquine:ab,ti (0) 91. oxychlorochin*:ab,ti (0) 92. 'tofacitinib'/exp (627) 93. tofacitinib:ab,ti (165) 94. tasocitinib:ab,ti (34) 95. 'minocycline'/exp (16854) 96. minocyclin*:ab,ti (6055) 97. menocycline:ab,ti (0) 98. 'leflunomide'/exp (6909) 99. leflunomide:ab,ti (2178) 100. 'cyclosporin'/exp (61285) 101. ciclosporin*:ab,ti (3504) 102. cyclosporin*:ab,ti (52758) 103. 'penicillamine'/exp (17378) 104. penicillamin*:ab,ti (8301) 105. mercaptovaline:ab,ti (7) 106. 'recombinant tumor necrosis factor alpha'/exp (2508) 107. 'etanercept'/exp (16550) 108. etanercept:ab,ti (6252) 109. (tnf* NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (467) 110. (tnt NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (5) 111. 'monoclonal antibody'/exp (313362) 112. antibod*:ab,ti (789670) 113. 'adalimumab'/exp (12502) 114. adalimumab:ab,ti (5173) 115. 'tocilizumab'/exp (2691) 116. tocilizumab:ab,ti (1339) 117. 'denosumab'/exp (2631)





	118. denosumab:ab,ti (1275) 119. 'infliximab'/exp (25577) 120. infliximab:ab,ti (10777) 121. canakinumab:ab,ti (246) 122. 'canakinumab'/exp (683) 123. 'golimumab'/exp (1498) 124. golimumab:ab,ti (598) 125. 'belimumab'/exp (883) 126. belimumab:ab,ti (293) 127. 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8467) 128. 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (3862) 129. (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (909) 130. (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3298) 131. (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 132. (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (40547) 133. anakinra:ab,ti (1192) 134. 'hybrid protein'/exp (45156) 135. (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47233) 136. (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47593) 137. (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8712) 138. 'rilonacept'/exp (426) 139. rilonacept:ab,ti (103) 140. 'antibody conjugate'/exp (3139) 141. immunoconjugate*:ab,ti (1349) 142. radioimmunoconjugate*:ab,ti (529) 143. 'abatacept'/exp (3396) 144. abatacept:ab,ti (1119) 145. 'rituximab'/exp (33365) 146. rituximab:ab,ti (16030) 147. 'immunoglobulin f (ab) fragment'/exp (7352) 148. immunoglobulin*:ab,ti (140243) 149. (fab NEAR/5 fragment*):ab,ti (6533) 150. 'certolizumab pegol'/exp (2291) 151. certolizumab:ab,ti (811) 152. 'prednisone'/exp (128366) 153. predniso*:ab,ti (53542) 154. 'methylprednisolone'/exp (64033) 155. methylpredniso*:ab,ti (15650) 156. 'drug pulse therapy'/exp (3720) 157. pulse NEAR/5 therap* AND drug:ab,ti (716)















	158. 'triamcinolone acetonide'/exp (11658) 159. 'triamcinolone'/exp (11083) 160. triamcinol*:ab,ti (7091) 161. 'betamethasone'/exp (13814) 162. betamethaso*:ab,ti (5197) 163. betametasone:ab,ti (203) 164. betamethazone:ab,ti (42) 165. (beta NEAR/5 methason*):ab,ti (88) 166. betadexamethasone:ab,ti (0) 167. flubenisolone:ab,ti (0) 168. 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp (425440) 169. ('anti inflammatory' NEAR/5 agent*):ab,ti AND (non NEAR/5 steroid*):ab,ti (2174) 170. ('anti inflamatory' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (42) 171. ('anti inflamatory' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (29) 172. (antiinflamatory NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (37) 173. (antiinflamatory NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (28) 174. ('anti inflamatory' NEAR/5 analgesic*):ab,ti (15) 175. (antiinflamatory NEAR/5 analgesic*):ab,ti (22) 176. ('aspirin like' NEAR/5 agent*):ab,ti (14) 177. nsaid*:ab,ti (25252) 178. 'diclofenac'/exp (27896) 179. diclofena*:ab,ti (10986) 180. dicrofena*:ab,ti (18) 181. diclophena*:ab,ti (125) 182. dichlofena*:ab,ti (22) 183. dichlophena*:ab,ti (3) 184. 'ibuprofen'/exp (35070) 185. ibuprofen:ab,ti (12073) 186. 'indometacin'/exp (70727) 187. indomethacin*:ab,ti (38730) 188. indometacin*:ab,ti (2185) 189. 'meloxicam'/exp (4001) 190. meloxicam:ab,ti (1661) 191. miloxicam:ab,ti (2) 192. 'naproxen'/exp (20854) 193. naproxen:ab,ti (6255) 194. 'celecoxib'/exp (14948) 195. celecoxib:ab,ti (5198)














	196. 'ketoprofen'/exp (10310) 197. ketoprofen:ab,ti (4022) 198. 'nimesulide'/exp (3764) 199. nimesulide:ab,ti (1898) 200. 'acetylsalicylic acid'/exp (153140) 201. aspirin:ab,ti (48850) 202. (acetylsalicyl* NEAR/5 acid):ab,ti (10183) 203. (acetylosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (50) 204. (acetosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (25) 205. (acetyl* NEAR/5 salicyl*):ab,ti (1763) 206. asa:ab,ti (26667) 207. 'paracetamol'/exp (60300) 208. acetaminophen*:ab,ti (12714) 209. acetominophen*:ab,ti (74) 210. (acetamino NEAR/5 phenol):ab,ti (1) 211. acetylaminophenol:ab,ti (10) 212. acetamol:ab,ti (0) 213. paracetamol:ab,ti (11921) 214. 'narcotic analgesic agent'/exp (241566) 215. (narcotic NEAR/5 analge*):ab,ti (3172) 216. opioid*:ab,ti (68570) 217. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142











	OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 (4070830) 218. #9 AND #217 (142454) 219. #9 AND #217 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (779)
# de referencias identificadas	779
# de referencias sin duplicados	616 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	13/07/2013
3	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees (4006) 2. arthr*:ti,ab (11712) 3. MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees (0) 4. (adult near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (3) 5. (beauvais near/5 disease):ti,ab (0) 6. polyarthritis:ti,ab (169) 7. (poly near/5 arthritis):ti,ab (5) 8. rheuma*:ti,ab (6504)











	9. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (13536) 10. MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees (6568) 11. antirheumatic:ti,ab (460) 12. (anti near/5 rheumatic):ti,ab (150) 13. antiarthritic:ti,ab (27) 14. (disease near/5 modifying):ti,ab (763) 15. FARME*:ti,ab (239) 16. (TNF near/5 alpha near/5 inhibitor*):ti,ab (42) 17. (tumor near/5 necrosis near/5 factor near/5 alpha near/5 inhibitor):ti,ab (43) 18. (anti near/5 TNF near/5 alpha):ti,ab (98) 19. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees (3968) 20. (immunosuppress*):ti,ab (3365) 21. (immun* near/5 supress*):ti,ab (1) 22. immunodepressant:ti,ab (5) 23. MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees (9786) 24. (biologic* near/5 therap*):ti,ab (250) 25. biotherap*:ti,ab (43) 26. (biologic* near/5 response near/5 modifier*):ti,ab (138) 27. (brm near/5 therap*):ti,ab (6) 28. immunotherap*:ti,ab (2939) 29. (immun* near/5 therap*):ti,ab (4787) 30. (immun* near/5 treatment):ti,ab (2174) 31. MeSH descriptor: [Organogold Compounds] explode all trees (171) 32. organogold:ti,ab (0) 33. MeSH descriptor: [Gold] explode all trees (127) 34. gold:ti,ab (2011) 35. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees (10626) 36. cortic*:ti,ab (11524) 37. (adren* near/5 cort*):ti,ab (967) 38. (adren* near/5 steroid*):ti,ab (155) 39. adrenocorticosteroid:ti,ab (11) 40. (adreno* near/5 hormone*):ti,ab (640) 41. MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (3152) 42. gl?cocort*:ti,ab (1980)











	43. MeSH descriptor: [Auranofin] explode all trees (92) 44. auranofin:ti,ab (132) 45. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3771) 46. cyclophospha*:ti,ab (4908) 47. cyclofosfamid*:ti,ab (1) 48. cytophospha*:ti,ab (0) 49. MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees (362) 50. sulphasalazin*:ti,ab (208) 51. sulf?sal?zin*:ti,ab (291) 52. salazosulf? near/5 pyridine:ti,ab (0) 53. salazopyri*:ti,ab (34) 54. salicylazosulfapyridin*:ti,ab (11) 55. (salazo near/5 sulfapyridine):ti,ab (1) 56. (salazosulfa near/5 pyridine):ti,ab (0) 57. (salicyl near/5 sulfapridine):ti,ab (0) 58. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2673) 59. meth?otrexat*:ti,ab (3) 60. metot?rexate:ti,ab (1) 61. methohexate:ti,ab (0) 62. amethopterin:ti,ab (2) 63. methylaminopterin*:ti,ab (0) 64. mtx:ti,ab (983) 65. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1021) 66. az?thiop?i*:ti,ab (1286) 67. mercaptopurine:ti,ab (255) 68. MeSH descriptor: [Gold Sodium Thiomalate] explode all trees (92) 69. (thiomal*):ti,ab (53) 70. aurothiomalate:ti,ab (43) 71. (gold near/5 mercaptosuccin*):ti,ab (0) 72. MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees (129) 73. hydroxychlorochin*:ti,ab (1) 74. hydroc?loroquine:ti,ab (2) 75. oxychlorochin*:ti,ab (0) 76. tofacitinib:ti,ab (14) 77. tasocitinib:ti,ab (8) 78. MeSH descriptor: [Minocycline] explode all trees (251) 79. m?nocyclin*:ti,ab (371) 80. leflunomide:ti,ab (122)











	81. MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2109) 82. c?closporin*:ti,ab (3882) 83. MeSH descriptor: [Penicillamine] explode all trees (171) 84. penicillamin*:ti,ab (270) 85. mercaptovaline:ti,ab (0) 86. etanercept:ti,ab (456) 87. (tnf* near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (23) 88. (tnt near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (0) 89. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees (1518) 90. antibod*:ti,ab (10270) 91. adalimumab:ti,ab (273) 92. tocilizumab:ti,ab (44) 93. denosumab:ti,ab (93) 94. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (4323) 95. infliximab:ti,ab (543) 96. canakinumab:ti,ab (19) 97. golimumab:ti,ab (48) 98. belimumab:ti,ab (13) 99. MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees (149) 100. (interleukin* near/5 inhibitor):ti,ab (37) 101. (interleukin* near/5 antagonist):ti,ab (168) 102. (interleukin* near/5 blocker):ti,ab (4) 103. (il* near/5 inhibitor):ti,ab (71) 104. anakinra:ti,ab (43) 105. MeSH descriptor: [Recombinant Fusion Proteins] explode all trees (411) 106. (protein* near/5 recombinant):ti,ab (321) 107. (protein* near/5 fusion):ti,ab (167) 108. (protein* near/5 hybrid*):ti,ab (19) 109. rilonacept:ti,ab (11) 110. MeSH descriptor: [Immunoconjugates] explode all trees (130) 111. immunoconjugate*:ti,ab (26) 112. radioimmunoconjugate*:ti,ab (3) 113. abatacept:ti,ab (84) 114. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived] explode all trees (495) 115. rituximab:ti,ab (681)











	116. MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fab Fragments] explode all trees (556) 117. immunoglobulin*:ti,ab (2760) 118. (fab near/5 fragment*):ti,ab (45) 119. certolizumab:ti,ab (47) 120. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2714) 121. predniso*:ti,ab (5711) 122. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (1548) 123. methylpredniso*:ti,ab (1679) 124. MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees (93) 125. (pulse near/5 therap* near/5 drug):ti,ab (7) 126. MeSH descriptor: [Triamcinolone Acetonide] explode all trees (558) 127. MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees (743) 128. triamcinol*:ti,ab (1064) 129. MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees (980) 130. betamet?a?o*:ti,ab (1090) 131. (beta near/5 methason*):ti,ab (26) 132. betadexamethasone:ti,ab (0) 133. flubenisolone:ti,ab (0) 134. MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees (6064) 135. ("anti inflamatory" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (5) 136. ("anti inflamatory" near/5 nonsteroid*):ti,ab (5) 137. (antiinflamatory near/5 nonsteroid*):ti,ab (2) 138. (antiinflamatory near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (2) 139. ("anti inflamatory" near/5 analgesic*):ti,ab (2) 140. (antiinflamatory near/5 analgesic*):ti,ab (1) 141. ("aspirin like" near/5 agent*):ti,ab (3) 142. NSAID*:ti,ab (2151) 143. MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees (1305) 144. dic?ofena*:ti,ab (2292) 145. dic?lophena*:ti,ab (1) 146. dichlofena*:ti,ab (7) 147. MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees (1117)











	148. ibuprofen:ti,ab (1940) 149. MeSH descriptor: [Indomethacin] explode all trees (1970) 150. indomet?acin*:ti,ab (2180) 151. m?loxicam:ti,ab (185) 152. MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees (801) 153. naproxen:ti,ab (1309) 154. celecoxib:ti,ab (575) 155. MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees (376) 156. ketoprofen:ti,ab (656) 157. nimesulide:ti,ab (270) 158. MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees (605) 159. aspirin:ti,ab (5870) 160. (acetyl?salicyl* near/5 acid):ti,ab (1) 161. (acetosalicylic near/5 acid):ti,ab (3) 162. (acetyl* near/5 salicyl*):ti,ab (160) 163. ASA:ti,ab (6265) 164. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees (1722) 165. acet?minophen*:ti,ab (1526) 166. (acetamino near/5 phenol):ti,ab (0) 167. acetylaminophenol:ti,ab (0) 168. acetamol:ti,ab (0) 169. paracetamol:ti,ab (1653) 170. MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees (4744) 171. (narcotic near/5 analge*):ti,ab (342) 172. opioid*:ti,ab (5759) 173. #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or







	#105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133 or #134 or #135 or #136 or #137 or #138 or #139 or #140 or #141 or #142 or #143 or #144 or #145 or #146 or #147 or #148 or #149 or #150 or #151 or #152 or #153 or #154 or #155 or #156 or #157 or #158 or #159 or #160 or #161 or #162 or #163 or #164 or #165 or #166 or #167 or #168 or #169 or #170 or #171 or #172 (98042) 174. #9 and #173 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (133)
# de referencias identificadas	133
# de referencias sin duplicados	133 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	13/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1 (ver archivos de Excel y EndNote)

Pregunta 5. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes con Artritis Reumatoideen remisión?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations





	▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthritis, Rheumatoid/ (100503) 2 arthr$.tw. (219348) 3 exp Still's Disease, Adult-Onset/ (906) 4 (adult adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (812) 5 (beauvais adj5 disease).tw. (1) 6 polyarthritis.tw. (7774) 7 (poly adj5 arthritis).tw. (63) 8 rheuma$.tw. (136593) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (296903) 10 exp Antirheumatic Agents/ (333317) 11 antirheumatic.tw. (4546) 12 (anti adj5 rheumatic).tw. (1901) 13 antiarthritic.tw. (522) 14 (disease adj5 modifying).tw. (8452) 15 FARME$.tw. (2397) 16 (TNFadj5 alpha adj5 inhibitor$).tw. (0) 17 (tumor adj5 necrosis adj5 factor adj5 alpha adj5 inhibitor).tw. (460) 18 (anti adj5 TNF adj5 alpha).tw. (3939) 19 exp Immunosuppressive Agents/ (259649) 20 immunosuppress$.tw. (106802) 21 (immun$ adj5 supress$).tw. (23) 22 immunodepressant.tw. (133) 23 exp Biological Therapy/ (341732) 24 (biologic$ adj5 therap$).tw. (10123) 25 biotherap$.tw. (1700) 26 (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2276) 27 (brm adj5 therap$).tw. (58) 28 immunotherap$.tw. (46446) 29 (immun$ adj5 therap$).tw. (48539) 30 (immun$ adj5 treatment).tw. (37992) 31 exp Organogold Compounds/ (2966) 32 organogold.tw. (40)












	33	exp Gold/ (21746)
	34	gold.tw. (85148)
	35	exp Adrenal Cortex Hormones/ (336992)
	36	cortic$.tw. (311532)
	37	(adren$ adj5 cort$).tw. (26523)
	38	(adren$ adj5 steroid$).tw. (7682)
	39	adrenocorticosteroid.tw. (136)
	40	(adreno$ adj5 hormone$).tw. (10383)
	41	exp Glucocorticoids/ (163189)
	42	gl?cocort$.tw. (54909)
	43	exp Auranofin/ (752)
	44	auranofin.tw. (818)
	45	exp Cyclophosphamide/ (47911)
	46	cyclophospha$.tw. (40007)
	47	cyclofosfamid$.tw. (17)
	48	cytophospha$.tw. (1)
	49	exp Sulfasalazine/ (3666)
	50	sulphasalazin$.tw. (1128)
	51	sulf?sal?zin$.tw. (2448)
	52	salazosulf?pyridine.tw. (204)
	53	salazopyri$.tw. (251)
	54	salicylazosulfapyridin$.tw. (148)
	55	(salazo adj5 sulfapyridine).tw. (1)
	56	(salazosulfa adj5 pyridine).tw. (0)
	57	(salicyl adj5 sulfapridine).tw. (0)
	58	exp Methotrexate/ (32191)
	59	meth?otrexat$.tw. (31299)
	60	metot?rexate.tw. (60)
	61	methohexate.tw. (0)
	62	amethopterin.tw. (363)
	63	methylaminopterin$.tw. (7)
	64	mtx.tw. (8758)
	65	exp Azathioprine/ (13708)
	66	az?thiop?i$.tw. (12944)
	67	mercaptopurine.tw. (3729)
	68	exp Gold Sodium Thiomalate/ (1256)
	69	thiomal$.tw. (585)
	70	aurothiomalate.tw. (466)
	71	(gold adj5 mercaptosuccin$).tw. (13)
	72	exp Hydroxychloroquine/ (1914)
	73	hydroxychlorochin$.tw. (4)











	74 hydroc?loroquine.tw. (15) 75 oxychlorochin$.tw. (0) 76 tofacitinib.tw. (113) 77 tasocitinib.tw. (15) 78 exp Minocycline/ (4432) 79 m?nocyclin$.tw. (4798) 80 leflunomide.tw. (1589) 81 exp Cyclosporine/ (27694) 82 c?closporin$.tw. (46097) 83 exp Penicillamine/ (7663) 84 penicillamin$.tw. (6522) 85 mercaptovaline.tw. (4) 86 etanercept.tw. (4629) 87 (tnf$ adj5 fusion adj5 protein).tw. (383) 88 (tnt adj5 fusion adj5 protein).tw. (4) 89 exp Antibodies, Monoclonal, Humanized/ (31538) 90 antibod$.tw. (710171) 91 adalimumab.tw. (3980) 92 tocilizumab.tw. (737) 93 denosumab.tw. (1044) 94 exp Antibodies, Monoclonal/ (195836) 95 infliximab.tw. (7665) 96 canakinumab.tw. (117) 97 golimumab.tw. (262) 98 belimumab.tw. (226) 99 exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ (4078) 100 (interleukin$ adj5 inhibitor).tw. (859) 101 (interleukin$ adj5 antagonist).tw. (3021) 102 (interleukin$ adj5 blocker).tw. (50) 103 (il$ adj5 inhibitor).tw. (3227) 104 anakinra.tw. (818) 105 exp Recombinant Fusion Proteins/ (88744) 106 (protein$ adj5 recombinant).tw. (46075) 107 (protein$ adj5 fusion).tw. (47865) 108 (protein$ adj5 hybrid$).tw. (8904) 109 rilonacept.tw. (70) 110 exp Immunoconjugates/ (10144) 111 immunoconjugate$.tw. (1217) 112 radioimmunoconjugate$.tw. (471) 113 abatacept.tw. (778) 114 exp Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/ (11154)







	115 rituximab.tw. (10250) 116 exp Immunoglobulin Fab Fragments/ (25051) 117 immunoglobulin$.tw. (126509) 118 (fab adj5 fragment$).tw. (6177) 119 certolizumab.tw. (476) 120 exp Prednisone/ (34813) 121 predniso$.tw. (40927) 122 exp Methylprednisolone/ (16478) 123 methylpredniso$.tw. (12057) 124 exp Pulse Therapy, Drug/ (1231) 125 (pulse adj5 therap$ adj5 drug).tw. (31) 126 exp Triamcinolone Acetonide/ (5014) 127 exp Triamcinolone/ (8141) 128 triamcinol$.tw. (5942) 129 exp Betamethasone/ (6224) 130 betamet?a?o$.tw. (3884) 131 (beta adj5 methason$).tw. (128) 132 betadexamethasone.tw. (0) 133 flubenisolone.tw. (0) 134 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (158499) 135 (anti inflamatory adj5 non steroid$).tw. (15) 136 (anti inflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 137 (antiinflamatory adj5 nonsteroid$).tw. (8) 138 (antiinflamatory adj5 non steroid$).tw. (5) 139 (anti inflamatory adj5 analgesic$).tw. (5) 140 (antiinflamatory adj5 analgesic$).tw. (11) 141 (aspirin like adj5 agent$).tw. (13) 142 NSAID$.tw. (17963) 143 exp Diclofenac/ (5888) 144 dic?ofena$.tw. (7655) 145 dic?lophena$.tw. (61) 146 dichlofena$.tw. (9) 147 exp Ibuprofen/ (6632) 148 ibuprofen.tw. (9124) 149 exp Indomethacin/ (28666) 150 indomet?acin$.tw. (33860) 151 m?loxicam.tw. (1252) 152 exp Naproxen/ (3336) 153 naproxen.tw. (4598) 154 celecoxib.tw. (4292) 155 exp Ketoprofen/ (2197)





	156 ketoprofen.tw. (2851) 157 nimesulide.tw. (1381) 158 exp Aspirin/ (38218) 159 aspirin.tw. (36802) 160 (acetyl?salicyl$ adj5 acid).tw. (7299) 161 (acetosalicylic adj5 acid).tw. (13) 162 (acetyl$ adj5 salicyl$).tw. (1250) 163 ASA.tw. (17296) 164 exp Acetaminophen/ (13902) 165 acet?minophen$.tw. (10064) 166 (acetamino adj5 phenol).tw. (2) 167 acetylaminophenol.tw. (7) 168 acetamol.tw. (0) 169 paracetamol.tw. (7865) 170 exp Analgesics, Opioid/ (91450) 171 (narcotic adj5 analge$).tw. (2385) 172 opioid$.tw. (57180) 173 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 (2557155) 174 9 and 173 (85822) 175 limit 174 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (maximizes specificity)") (487)
# de referencias identificadas	487
# de referencias sin duplicados	395 (ver archivos de Excel y EndNote)











Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	13/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad) sólo EMBASE
Estrategia de búsqueda (resultados)	220. 'rheumatoid arthritis'/exp (143796) 221. arthr*:ab,ti (270510) 222. 'adult onset still disease'/exp (957) 223. (adult NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (1034) 224. (beauvais NEAR/5 disease):ab,ti (1) 225. polyarthritis:ab,ti (10311) 226. (poly NEAR/5 arthritis):ab,ti (106) 227. rheuma*:ab,ti (183637) 228. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (377175) 229. 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp (1503418) 230. 'antirheumatic agent'/exp (383912) 231. antirheumatic:ab,ti (6133) 232. (anti NEAR/5 rheumatic):ab,ti (2764) 233. antiarthritic:ab,ti (680) 234. 'disease modifying antirheumatic drug'/exp (6157) 235. (disease NEAR/5 modifying):ab,ti (11236) 236. FARME*:ab,ti (4560) 237. 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp (4037) 238. (tnf NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor*:ab,ti (4268) 239. (tumor NEAR/5 necrosis):ab,ti AND (factor NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (2012) 240. (anti NEAR/5 tnf):ab,ti AND alpha:ab,ti (2307) 241. 'immunosuppressive agent'/exp (533876) 242. immunosuppress*:ab,ti (129904) 243. (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (128) 244. immunodepressant:ab,ti (249) 245. 'biological therapy'/exp (1051976)











	246. (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (13318) 247. biotherap*:ab,ti (2253) 248. (biologic* NEAR/5 response):ab,ti AND modifier*:ab,ti (2612) 249. (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (99) 250. 'immunotherapy'/exp (120751) 251. immunotherap*:ab,ti (58497) 252. (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (61679) 253. (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (47845) 254. 'organogold compound'/exp (388) 255. organogold:ab,ti (26) 256. 'gold'/exp (30655) 257. gold:ab,ti (97787) 258. 'corticosteroid'/exp (703719) 259. cortic*:ab,ti (367011) 260. (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (29746) 261. (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (8739) 262. adrenocorticosteroid:ab,ti (161) 263. (adreno* NEAR/5 hormone*):ab,ti (11261) 264. 'glucocorticoid'/exp (536112) 265. glucocort*:ab,ti (63450) 266. glycocortico*:ab,ti (298) 267. 'auranofin'/exp (2462) 268. auranofin:ab,ti (1038) 269. 'cyclophosphamide'/exp (161581) 270. 'cyclophosphamide derivative'/exp (227) 271. cyclophospha*:ab,ti (49992) 272. cyclofosfamid*:ab,ti (62) 273. cytophospha*:ab,ti (6) 274. 'salazosulfapyridine'/exp (18759) 275. sulphasalazin*:ab,ti (1511) 276. sulfasalazin*:ab,ti (3282) 277. sulfosalazine:ab,ti (3) 278. sulfasalizine:ab,ti (6) 279. salazosulfapyridine:ab,ti (348) 280. salazosulfpyridine:ab,ti (0) 281. salazopyri*:ab,ti (385) 282. salicylazosulfapyridin*:ab,ti (195) 283. (salazo NEAR/5 sulfapyridine):ab,ti (2) 284. (salazosulfa NEAR/5 pyridine):ab,ti (0) 285. (salicyl NEAR/5 sulfapridine):ab,ti (0)







	286. 'methotrexate'/exp (124667) 287. 'methotrexate derivative'/exp (294) 288. methotrexat*:ab,ti (40934) 289. methrotrexate:ab,ti (57) 290. metotrexate:ab,ti (176) 291. metothrexate:ab,ti (54) 292. methohexate:ab,ti (0) 293. amethopterin:ab,ti (385) 294. methylaminopterin*:ab,ti (9) 295. mtx:ab,ti (12266) 296. 'azathioprine'/exp (69790) 297. 'azathioprine derivative'/exp (45) 298. azathiopri*:ab,ti (17038) 299. azathiopi*:ab,ti (19) 300. azothiopri*:ab,ti (78) 301. mercaptopurine:ab,ti (4729) 302. 'aurothiomalate'/exp (3182) 303. thiomal*:ab,ti (729) 304. aurothiomalate:ab,ti (567) 305. (gold NEAR/5 mercaptosuccin*):ab,ti (12) 306. 'hydroxychloroquine'/exp (13205) 307. hydroxychlorochin*:ab,ti (9) 308. hydrochloroquine:ab,ti (31) 309. hydrocloroquine:ab,ti (0) 310. oxychlorochin*:ab,ti (0) 311. 'tofacitinib'/exp (627) 312. tofacitinib:ab,ti (165) 313. tasocitinib:ab,ti (34) 314. 'minocycline'/exp (16854) 315. minocyclin*:ab,ti (6055) 316. menocycline:ab,ti (0) 317. 'leflunomide'/exp (6909) 318. leflunomide:ab,ti (2178) 319. 'cyclosporin'/exp (61285) 320. ciclosporin*:ab,ti (3504) 321. cyclosporin*:ab,ti (52758) 322. 'penicillamine'/exp (17378) 323. penicillamin*:ab,ti (8301) 324. mercaptovaline:ab,ti (7) 325. 'recombinant tumor necrosis factor alpha'/exp (2508) 326. 'etanercept'/exp (16550)





	327. etanercept:ab,ti (6252) 328. (tnf* NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (467) 329. (tnt NEAR/5 fusion):ab,ti AND protein:ab,ti (5) 330. 'monoclonal antibody'/exp (313362) 331. antibod*:ab,ti (789670) 332. 'adalimumab'/exp (12502) 333. adalimumab:ab,ti (5173) 334. 'tocilizumab'/exp (2691) 335. tocilizumab:ab,ti (1339) 336. 'denosumab'/exp (2631) 337. denosumab:ab,ti (1275) 338. 'infliximab'/exp (25577) 339. infliximab:ab,ti (10777) 340. canakinumab:ab,ti (246) 341. 'canakinumab'/exp (683) 342. 'golimumab'/exp (1498) 343. golimumab:ab,ti (598) 344. 'belimumab'/exp (883) 345. belimumab:ab,ti (293) 346. 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (8467) 347. 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp (3862) 348. (interleukin* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (909) 349. (interleukin* NEAR/5 antagonist):ab,ti (3298) 350. (interleukin* NEAR/5 blocker):ab,ti (52) 351. (il* NEAR/5 inhibitor):ab,ti (40547) 352. anakinra:ab,ti (1192) 353. 'hybrid protein'/exp (45156) 354. (protein* NEAR/5 recombinant):ab,ti (47233) 355. (protein* NEAR/5 fusion):ab,ti (47593) 356. (protein* NEAR/5 hybrid*):ab,ti (8712) 357. 'rilonacept'/exp (426) 358. rilonacept:ab,ti (103) 359. 'antibody conjugate'/exp (3139) 360. immunoconjugate*:ab,ti (1349) 361. radioimmunoconjugate*:ab,ti (529) 362. 'abatacept'/exp (3396) 363. abatacept:ab,ti (1119) 364. 'rituximab'/exp (33365) 365. rituximab:ab,ti (16030) 366. 'immunoglobulin f (ab) fragment'/exp (7352)














	367. immunoglobulin*:ab,ti (140243) 368. (fab NEAR/5 fragment*):ab,ti (6533) 369. 'certolizumab pegol'/exp (2291) 370. certolizumab:ab,ti (811) 371. 'prednisone'/exp (128366) 372. predniso*:ab,ti (53542) 373. 'methylprednisolone'/exp (64033) 374. methylpredniso*:ab,ti (15650) 375. 'drug pulse therapy'/exp (3720) 376. pulse NEAR/5 therap* AND drug:ab,ti (716) 377. 'triamcinolone acetonide'/exp (11658) 378. 'triamcinolone'/exp (11083) 379. triamcinol*:ab,ti (7091) 380. 'betamethasone'/exp (13814) 381. betamethaso*:ab,ti (5197) 382. betametasone:ab,ti (203) 383. betamethazone:ab,ti (42) 384. (beta NEAR/5 methason*):ab,ti (88) 385. betadexamethasone:ab,ti (0) 386. flubenisolone:ab,ti (0) 387. 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp (425440) 388. ('anti inflammatory' NEAR/5 agent*):ab,ti AND (non NEAR/5 steroid*):ab,ti (2174) 389. ('anti inflamatory' NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (42) 390. ('anti inflamatory' NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (29) 391. (antiinflamatory NEAR/5 nonsteroid*):ab,ti (37) 392. (antiinflamatory NEAR/5 non):ab,ti AND steroid*:ab,ti (28) 393. ('anti inflamatory' NEAR/5 analgesic*):ab,ti (15) 394. (antiinflamatory NEAR/5 analgesic*):ab,ti (22) 395. ('aspirin like' NEAR/5 agent*):ab,ti (14) 396. nsaid*:ab,ti (25252) 397. 'diclofenac'/exp (27896) 398. diclofena*:ab,ti (10986) 399. dicrofena*:ab,ti (18) 400. diclophena*:ab,ti (125) 401. dichlofena*:ab,ti (22) 402. dichlophena*:ab,ti (3) 403. 'ibuprofen'/exp (35070) 404. ibuprofen:ab,ti (12073)














	405. 'indometacin'/exp (70727) 406. indomethacin*:ab,ti (38730) 407. indometacin*:ab,ti (2185) 408. 'meloxicam'/exp (4001) 409. meloxicam:ab,ti (1661) 410. miloxicam:ab,ti (2) 411. 'naproxen'/exp (20854) 412. naproxen:ab,ti (6255) 413. 'celecoxib'/exp (14948) 414. celecoxib:ab,ti (5198) 415. 'ketoprofen'/exp (10310) 416. ketoprofen:ab,ti (4022) 417. 'nimesulide'/exp (3764) 418. nimesulide:ab,ti (1898) 419. 'acetylsalicylic acid'/exp (153140) 420. aspirin:ab,ti (48850) 421. (acetylsalicyl* NEAR/5 acid):ab,ti (10183) 422. (acetylosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (50) 423. (acetosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (25) 424. (acetyl* NEAR/5 salicyl*):ab,ti (1763) 425. asa:ab,ti (26667) 426. 'paracetamol'/exp (60300) 427. acetaminophen*:ab,ti (12714) 428. acetominophen*:ab,ti (74) 429. (acetamino NEAR/5 phenol):ab,ti (1) 430. acetylaminophenol:ab,ti (10) 431. acetamol:ab,ti (0) 432. paracetamol:ab,ti (11921) 433. 'narcotic analgesic agent'/exp (241566) 434. (narcotic NEAR/5 analge*):ab,ti (3172) 435. opioid*:ab,ti (68570) 436. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79











	OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 (4070830) 437. #9 AND #217 (142454) 438. #9 AND #217 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (779)
# de referencias identificadas	779
# de referencias sin duplicados	616 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	13/07/2013
3	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno











Estrategia de búsqueda (resultados)	175. MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees (4006) 176. arthr*:ti,ab (11712) 177. MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees (0) 178. (adult near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (3) 179. (beauvais near/5 disease):ti,ab (0) 180. polyarthritis:ti,ab (169) 181. (poly near/5 arthritis):ti,ab (5) 182. rheuma*:ti,ab (6504) 183. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (13536) 184. MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees (6568) 185. antirheumatic:ti,ab (460) 186. (anti near/5 rheumatic):ti,ab (150) 187. antiarthritic:ti,ab (27) 188. (disease near/5 modifying):ti,ab (763) 189. FARME*:ti,ab (239) 190. (TNF near/5 alpha near/5 inhibitor*):ti,ab (42) 191. (tumor near/5 necrosis near/5 factor near/5 alpha near/5 inhibitor):ti,ab (43) 192. (anti near/5 TNF near/5 alpha):ti,ab (98) 193. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees (3968) 194. (immunosuppress*):ti,ab (3365) 195. (immun* near/5 supress*):ti,ab (1) 196. immunodepressant:ti,ab (5) 197. MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees (9786) 198. (biologic* near/5 therap*):ti,ab (250) 199. biotherap*:ti,ab (43) 200. (biologic* near/5 response near/5 modifier*):ti,ab (138) 201. (brm near/5 therap*):ti,ab (6) 202. immunotherap*:ti,ab (2939) 203. (immun* near/5 therap*):ti,ab (4787) 204. (immun* near/5 treatment):ti,ab (2174) 205. MeSH descriptor: [Organogold Compounds] explode all trees (171) 206. organogold:ti,ab (0) 207. MeSH descriptor: [Gold] explode all trees (127) 208. gold:ti,ab (2011)







	209. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees (10626) 210. cortic*:ti,ab (11524) 211. (adren* near/5 cort*):ti,ab (967) 212. (adren* near/5 steroid*):ti,ab (155) 213. adrenocorticosteroid:ti,ab (11) 214. (adreno* near/5 hormone*):ti,ab (640) 215. MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (3152) 216. gl?cocort*:ti,ab (1980) 217. MeSH descriptor: [Auranofin] explode all trees (92) 218. auranofin:ti,ab (132) 219. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3771) 220. cyclophospha*:ti,ab (4908) 221. cyclofosfamid*:ti,ab (1) 222. cytophospha*:ti,ab (0) 223. MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees (362) 224. sulphasalazin*:ti,ab (208) 225. sulf?sal?zin*:ti,ab (291) 226. salazosulf? near/5 pyridine:ti,ab (0) 227. salazopyri*:ti,ab (34) 228. salicylazosulfapyridin*:ti,ab (11) 229. (salazo near/5 sulfapyridine):ti,ab (1) 230. (salazosulfa near/5 pyridine):ti,ab (0) 231. (salicyl near/5 sulfapridine):ti,ab (0) 232. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2673) 233. meth?otrexat*:ti,ab (3) 234. metot?rexate:ti,ab (1) 235. methohexate:ti,ab (0) 236. amethopterin:ti,ab (2) 237. methylaminopterin*:ti,ab (0) 238. mtx:ti,ab (983) 239. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1021) 240. az?thiop?i*:ti,ab (1286) 241. mercaptopurine:ti,ab (255) 242. MeSH descriptor: [Gold Sodium Thiomalate] explode all trees (92) 243. (thiomal*):ti,ab (53) 244. aurothiomalate:ti,ab (43) 245. (gold near/5 mercaptosuccin*):ti,ab (0)





	246. MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees (129) 247. hydroxychlorochin*:ti,ab (1) 248. hydroc?loroquine:ti,ab (2) 249. oxychlorochin*:ti,ab (0) 250. tofacitinib:ti,ab (14) 251. tasocitinib:ti,ab (8) 252. MeSH descriptor: [Minocycline] explode all trees (251) 253. m?nocyclin*:ti,ab (371) 254. leflunomide:ti,ab (122) 255. MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2109) 256. c?closporin*:ti,ab (3882) 257. MeSH descriptor: [Penicillamine] explode all trees (171) 258. penicillamin*:ti,ab (270) 259. mercaptovaline:ti,ab (0) 260. etanercept:ti,ab (456) 261. (tnf* near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (23) 262. (tnt near/5 fusion near/5 protein):ti,ab (0) 263. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees (1518) 264. antibod*:ti,ab (10270) 265. adalimumab:ti,ab (273) 266. tocilizumab:ti,ab (44) 267. denosumab:ti,ab (93) 268. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (4323) 269. infliximab:ti,ab (543) 270. canakinumab:ti,ab (19) 271. golimumab:ti,ab (48) 272. belimumab:ti,ab (13) 273. MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees (149) 274. (interleukin* near/5 inhibitor):ti,ab (37) 275. (interleukin* near/5 antagonist):ti,ab (168) 276. (interleukin* near/5 blocker):ti,ab (4) 277. (il* near/5 inhibitor):ti,ab (71) 278. anakinra:ti,ab (43) 279. MeSH descriptor: [Recombinant Fusion Proteins] explode all trees (411) 280. (protein* near/5 recombinant):ti,ab (321)







	281. (protein* near/5 fusion):ti,ab (167) 282. (protein* near/5 hybrid*):ti,ab (19) 283. rilonacept:ti,ab (11) 284. MeSH descriptor: [Immunoconjugates] explode all trees (130) 285. immunoconjugate*:ti,ab (26) 286. radioimmunoconjugate*:ti,ab (3) 287. abatacept:ti,ab (84) 288. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived] explode all trees (495) 289. rituximab:ti,ab (681) 290. MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fab Fragments] explode all trees (556) 291. immunoglobulin*:ti,ab (2760) 292. (fab near/5 fragment*):ti,ab (45) 293. certolizumab:ti,ab (47) 294. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2714) 295. predniso*:ti,ab (5711) 296. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (1548) 297. methylpredniso*:ti,ab (1679) 298. MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees (93) 299. (pulse near/5 therap* near/5 drug):ti,ab (7) 300. MeSH descriptor: [Triamcinolone Acetonide] explode all trees (558) 301. MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees (743) 302. triamcinol*:ti,ab (1064) 303. MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees (980) 304. betamet?a?o*:ti,ab (1090) 305. (beta near/5 methason*):ti,ab (26) 306. betadexamethasone:ti,ab (0) 307. flubenisolone:ti,ab (0) 308. MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees (6064) 309. ("anti inflamatory" near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (5) 310. ("anti inflamatory" near/5 nonsteroid*):ti,ab (5) 311. (antiinflamatory near/5 nonsteroid*):ti,ab (2)

	312. (antiinflamatory near/5 non near/5 steroid*):ti,ab (2) 313. ("anti inflamatory" near/5 analgesic*):ti,ab (2) 314. (antiinflamatory near/5 analgesic*):ti,ab (1) 315. ("aspirin like" near/5 agent*):ti,ab (3) 316. NSAID*:ti,ab (2151) 317. MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees (1305) 318. dic?ofena*:ti,ab (2292) 319. dic?lophena*:ti,ab (1) 320. dichlofena*:ti,ab (7) 321. MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees (1117) 322. ibuprofen:ti,ab (1940) 323. MeSH descriptor: [Indomethacin] explode all trees (1970) 324. indomet?acin*:ti,ab (2180) 325. m?loxicam:ti,ab (185) 326. MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees (801) 327. naproxen:ti,ab (1309) 328. celecoxib:ti,ab (575) 329. MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees (376) 330. ketoprofen:ti,ab (656) 331. nimesulide:ti,ab (270) 332. MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees (605) 333. aspirin:ti,ab (5870) 334. (acetyl?salicyl* near/5 acid):ti,ab (1) 335. (acetosalicylic near/5 acid):ti,ab (3) 336. (acetyl* near/5 salicyl*):ti,ab (160) 337. ASA:ti,ab (6265) 338. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees (1722) 339. acet?minophen*:ti,ab (1526) 340. (acetamino near/5 phenol):ti,ab (0) 341. acetylaminophenol:ti,ab (0) 342. acetamol:ti,ab (0) 343. paracetamol:ti,ab (1653) 344. MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees (4744) 345. (narcotic near/5 analge*):ti,ab (342) 346. opioid*:ti,ab (5759)





	347. #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #107 or #108 or #109 or #110 or #111 or #112 or #113 or #114 or #115 or #116 or #117 or #118 or #119 or #120 or #121 or #122 or #123 or #124 or #125 or #126 or #127 or #128 or #129 or #130 or #131 or #132 or #133 or #134 or #135 or #136 or #137 or #138 or #139 or #140 or #141 or #142 or #143 or #144 or #145 or #146 or #147 or #148 or #149 or #150 or #151 or #152 or #153 or #154 or #155 or #156 or #157 or #158 or #159 or #160 or #161 or #162 or #163 or #164 or #165 or #166 or #167 or #168 or #169 or #170 or #171 or #172 (98042) 348. #9 and #173 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (133)
# de referencias identificadas	133
# de referencias sin duplicados	133 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	13/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	













# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1 (ver archivos de Excel y EndNote)

Pregunta 6. ¿Cuáles son las intervenciones no farmacológicas más efectivas y seguras para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	26/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Adolescentes (13 – 18 años) y adultos (>19 años)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Arthritis, Rheumatoid/ (100631) 2 arthr$.tw. (219763) 3 exp Still's Disease, Adult-Onset/ (908) 4 (adult adj5 onset adj5 stil$ adj5 disease).tw. (811) 5 (beauvais adj5 disease).tw. (1) 6 polyarthritis.tw. (7778) 7 (poly adj5 arthritis).tw. (63) 8 rheuma$.tw. (136807) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (297388) 10 exp Phytotherapy/ (28961) 11 (herb$ adj5 therap$).tw. (1555) 12 exp Homeopathy/ (4054) 13 hom?eopath$.tw. (4078) 14 homeotherapy.tw. (10) 15 exp Acupuncture Therapy/ (16018) 16 exp Acupuncture, Ear/ (245) 17 exp Acupuncture Analgesia/ (1032) 18 exp Acupuncture/ (1175) 19 acupuncture$.tw. (14178) 20 auriculotherapy.tw. (60) 21 exp Weight Reduction Programs/ (339) 22 weight.tw. (577246) 23 exp Exercise/ (109700) 24 exp Plyometric Exercise/ (48)














	25 exp Exercise Movement Techniques/ (5106) 26 exp Exercise Therapy/ (29247) 27 exp Resistance Training/ (2890) 28 exp Muscle Stretching Exercises/ (844) 29 exercise$.tw. (193592) 30 plyometric.tw. (292) 31 (drill adj5 stretch).tw. (0) 32 pilates.tw. (133) 33 training.tw. (236584) 34 stretching.tw. (18004) 35 exertion.tw. (10505) 36 physical.tw. (410607) 37 endurance.tw. (18647) 38 exp Occupational Therapy/ (9906) 39 (occupational adj5 therap$).tw. (8876) 40 ergotherapy.tw. (171) 41 exp Laser Therapy, Low-Level/ (2877) 42 exp Laser Therapy/ (48477) 43 LLLT.tw. (677) 44 laser.tw. (173443) 45 (compression adj5 glo?e$).tw. (49) 46 exp Transcutaneous Electric Nerve Stimulation/ (5615) 47 electr$.tw. (1355075) 48 (stimulation adj5 nerve).tw. (26535) 49 TENS.tw. (9191) 50 exp Hyperthermia, Induced/ (23098) 51 thermotherapy.tw. (1857) 52 hyperthermi$.tw. (22836) 53 (fever adj5 therapy).tw. (1754) 54 ammotherapy.tw. (3) 55 (heat adj5 therapy).tw. (509) 56 (infra$ adj5 therapy).tw. (460) 57 pyretotherapy.tw. (37) 58 orth?tic$.tw. (2086) 59 exoskeleton$.tw. (1033) 60 exp Arthroplasty, Replacement/ (31280) 61 (joint adj5 implatation$ adj5 prosthesis).tw. (0) 62 (replacement adj5 arthroplast$).tw. (930) 63 alloarthroplasty.tw. (125) 64 arthro$.tw. (93530) 65 hemiarthroplast$.tw. (1695)











	66 (joint adj5 reconstruction).tw. (1357) 67 exp Arthroscopy/ (16246) 68 exp Osteotomy/ (25220) 69 osteotom$.tw. (22402) 70 (bone adj5 section).tw. (568) 71 synov$.tw. (39837) 72 (articular adj5 fusion).tw. (50) 73 (joint adj5 fusion).tw. (776) 74 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 (3011157) 75 9 and 74 (131381) 76 limit 75 to (yr="2010 - 2013" and ("all adult (19 plus years)" or "adolescent (13 to 18 years)") and "reviews (maximizes specificity)") (195)
# de referencias identificadas	195
# de referencias sin duplicados	160 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Edad: Adolescente (13-17 años) – Adultos (18 – 64 años) – Adultos mayores (>65 años)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'rheumatoid arthritis'/exp (144108) 2. arthr*:ab,ti (271169) 3. 'adult onset still disease'/exp (962) 4. (adult NEAR/5 onset):ab,ti AND (stil* NEAR/5 disease):ab,ti (1037) 5. (beauvais NEAR/5 disease):ab,ti (1) 6. polyarthritis:ab,ti (10317)











	7. (poly NEAR/5 arthritis):ab,ti (106) 8. rheuma*:ab,ti (184030) 9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (378055) 10.'phytotherapy'/exp (14406) 11.(herb* NEAR/5 therap*):ab,ti (2141) 12.'homeopathy'/exp (8393) 13.hom?eopath* (1550) 14.homeotherapy:ab,ti (13) 15.'acupuncture'/exp (30585) 16.'acupuncture analgesia'/exp (1246) 17.acupuncture*:ab,ti (20233) 18.auriculotherapy:ab,ti (112) 19.'weight reduction'/exp (87121) 20.weight:ab,ti (686710) 21.'exercise'/exp (199595) 22.'aerobic exercise'/exp (5553) 23.'dynamic exercise'/exp (1755) 24.'aquatic exercise'/exp (185) 25.'endurance training'/exp (1481) 26.'isokinetic exercise'/exp (1904) 27.'isometric exercise'/exp (2586) 28.'static exercise'/exp (477) 29.'treadmill exercise'/exp (10561) 30.'isotonic exercise'/exp (325) 31.'pilates'/exp (137) 32.'plyometrics'/exp (150) 33.'resistance training'/exp (4267) 34.'stretching exercise'/exp (1075) 35.'kinesiotherapy'/exp (45641) 36.exercise*:ab,ti (237235) 37.plyometric*:ab,ti (355) 38.(drill NEAR/5 stretch):ab,ti (0) 39.pilates:ab,ti (190) 40.training:ab,ti (289176) 41.stretching:ab,ti (17580) 42.exertion:ab,ti (12930) 43.physical:ab,ti (498222) 44.endurance:ab,ti (22239) 45.'occupational therapy'/exp (16668) 46.(occupational NEAR/5 therap*):ab,ti (13736)











	47.ergotherapy:ab,ti (424) 48.'low level laser therapy'/exp (10604) 49.lllt:ab,ti (990) 50.laser:ab,ti (170269) 51.compression NEAR/5 glo?e* (80) 52.'transcutaneous nerve stimulation'/exp (5408) 53.electr*:ab,ti (1483353) 54.(stimulation NEAR/5 nerve):ab,ti (31807) 55.tens:ab,ti (9020) 56.'hyperthermic therapy'/exp (12721) 57.thermotherapy:ab,ti (2317) 58.hyperthermi*:ab,ti (27004) 59.(fever NEAR/5 therapy):ab,ti (2089) 60.ammotherapy:ab,ti (3) 61.(heat NEAR/5 therapy):ab,ti (649) 62.(infra* NEAR/5 therapy):ab,ti (591) 63.pyretotherapy:ab,ti (39) 64.'orthotics'/exp (3217) 65.'exoskeleton (rehabilitation)'/exp (70) 66.orth?tic* (6565) 67.exoskeleton*:ab,ti (1084) 68.'arthroplasty'/exp (46526) 69.(joint NEAR/5 implatation*):ab,ti AND prosthesis:ab,ti (1) 70.(replacement NEAR/5 arthroplast*):ab,ti (1130) 71.alloarthroplasty:ab,ti (195) 72.arthro*:ab,ti (110866) 73.hemiarthroplast*:ab,ti (1917) 74.(joint NEAR/5 reconstruction):ab,ti (1603) 75.'arthroscopy'/exp (19224) 76.'ankle arthroscopy'/exp (238) 77.'elbow arthroscopy'/exp (123) 78.'hip arthroscopy'/exp (627) 79.'knee arthroscopy'/exp (4375) 80.'shoulder arthroscopy'/exp (808) 81.'wrist arthroscopy'/exp (182) 82.'arthroscopy sheath'/exp (0) 83.'knee arthroscopy'/exp (4375) 84.'osteotomy'/exp (31159) 85.osteotom*:ab,ti (25675) 86.(bone NEAR/5 section):ab,ti (679) 87.'synovectomy'/exp (3230)











	88.synov*:ab,ti (48858) 89.'arthrodesis'/exp (28760) 90.(articular NEAR/5 fusion):ab,ti (60) 91.(joint NEAR/5 fusion):ab,ti (866) 92.#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 (3476381) 93.#9 AND #92 (164776) 94.#9 AND #92 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim) (81)
# de referencias identificadas	81
# de referencias sin duplicados	65 - (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	27/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees (4006) 2. arthr*:ti,ab (11713) 3. MeSH descriptor: [Still's Disease, Adult-Onset] explode all trees (0) 4. (adult near/5 onset near/5 stil* near/5 disease):ti,ab (3)











	5. (beauvais near/5 disease):ti,ab (0) 6. polyarthritis:ti,ab (169) 7. (poly near/5 arthritis):ti,ab (5) 8. rheuma*:ti,ab (6504) 9. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (13537) 10. MeSH descriptor: [Phytotherapy] explode all trees (2951) 11. (herb* near/5 therap*):ti,ab (419) 12. MeSH descriptor: [Homeopathy] explode all trees (210) 13. hom?eopath*:ti,ab (135) 14. homeotherapy:ti,ab (3) 15. MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] explode all trees (2704) 16. MeSH descriptor: [Acupuncture, Ear] explode all trees (101) 17. MeSH descriptor: [Acupuncture Analgesia] explode all trees (230) 18. MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees (134) 19. acupuncture*:ti,ab (5229) 20. auriculotherapy:ti,ab (17) 21. MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees (55) 22. weight:ti,ab (34852) 23. MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees (11986) 24. MeSH descriptor: [Plyometric Exercise] explode all trees (3) 25. MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] explode all trees (982) 26. MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees (5770) 27. MeSH descriptor: [Resistance Training] explode all trees (782) 28. MeSH descriptor: [Muscle Stretching Exercises] explode all trees (221) 29. exercise*:ti,ab (28389) 30. plyometric:ti,ab (94) 31. (drill near/5 stretch):ti,ab (0) 32. pilates:ti,ab (31) 33. training:ti,ab (25339) 34. stretching:ti,ab (1393) 35. exertion:ti,ab (1188)











	36.physical:ti,ab (21760) 37.endurance:ti,ab (2932) 38.MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees (479) 39.(occupational near/5 therap*):ti,ab (690) 40.ergotherapy:ti,ab (7) 41.MeSH descriptor: [Laser Therapy, Low-Level] explode all trees (402) 42.MeSH descriptor: [Laser Therapy] explode all trees (2882) 43.LLLT:ti,ab (122) 44.laser:ti,ab (7266) 45.(compression near/5 glo?e*):ti,ab (9) 46.MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees (1034) 47.electr*:ti,ab (26948) 48.(stimulation near/5 nerve):ti,ab (1625) 49.TENS:ti,ab (15162) 50.MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees (1229) 51.thermotherapy:ti,ab (174) 52.hyperthermi*:ti,ab (604) 53.(fever near/5 therapy):ti,ab (212) 54.ammotherapy:ti,ab (0) 55.(heat near/5 therapy):ti,ab (102) 56.(infra* near/5 therapy):ti,ab (81) 57.pyretotherapy:ti,ab (0) 58.th?tic*:ti,ab (2) 59.exoskeleton*:ti,ab (12) 60.MeSH descriptor: [Arthroplasty, Replacement] explode all trees (2645) 61.(joint near/5 implatation* near/5 prosthesis):ti,ab (0) 62.(replacement near/5 arthroplast*):ti,ab (68) 63.alloarthroplasty:ti,ab (10) 64.arthro*:ti,ab (5325) 65.hemiarthroplast*:ti,ab (166) 66.(joint near/5 reconstruction):ti,ab (37) 67.MeSH descriptor: [Arthroscopy] explode all trees (1002) 68.MeSH descriptor: [Osteotomy] explode all trees (405) 69.osteotom*:ti,ab (560) 70.(bone near/5 section):ti,ab (30) 71.synov*:ti,ab (592)







	72. (articular near/5 fusion):ti,ab (0) 73. (joint near/5 fusion):ti,ab (14) 74. #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 (148987) 75. #9 and #74 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (231)

ANEXO No. 5. FLUJOGRAMA DE PROCESO DE INCLUSIÓN DE ARTÍCULOS.

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 1**

Número de referencias identificadas mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas
n = 455

Número de referencias identificadas mediante otros métodos de búsqueda
n = 5

Número de referencias después de remover los duplicados
n = 426

Número de referencias tamizadas
n = 426

Número de referencias excluidas
n = 418

Número de artículos en texto completo evaluados para elegibilidad
n = 8

Número de artículos en texto completo excluidos
n = 4

Temática Diferente a signos y síntomas (3)
Pacientes con artritis indiferenciada (1)

Número de estudios incluidos
n = 4

Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. **Pregunta 2**

Número de referencias identificadas mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas
n = 574

Número de referencias identificadas mediante otros métodos de búsqueda
n = 2

↓

Número de referencias después de remover los duplicados
n = 481

↓

Número de referencias tamizadas
n = 481

→ Número de referencias excluidas
n = 479

↓

Número de artículos en texto completo evaluados para elegibilidad
n = 2

→ Número de artículos en texto completo excluidos
n = 0

↓

Número de estudios incluidos
n = 2







Figura 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. Pregunta 3

Número de referencias identificadas mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas
n = 209

Número de referencias identificadas mediante otros métodos de búsqueda
n = 5

Número de referencias después de remover los duplicados
n = 176

Número de referencias tamizadas
n =176

Número de referencias excluidas
n = 168

Número de artículos en texto completo evaluados para elegibilidad
n = 8

Número de artículos en texto completo excluidos
n = 0

Número de estudios incluidos
n = 8








Figura 4. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. – **Pregunta 4**

Figura 5. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. – **Pregunta 5**

Número de referencias identificadas mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas
n = 1400

Número de referencias identificadas mediante otros métodos de búsqueda
n = 22

Número de referencias después de remover los duplicados
n = 1145

Número de referencias tamizadas
n = 1145

Número de referencias excluidas
n = 985

Número de artículos en texto completo evaluados para elegibilidad
n = 160

Número de artículos en texto completo excluidos
n = 157

Intervención diferente: (111)
Población Diferente: (21)
Duplicado: (18)
Revisión de tema: (7)

Número de estudios incluidos
n = 3







Figura 6. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. Pregunta 6

Número de referencias identificadas mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas
n = 507

Número de referencias identificadas mediante otros métodos de búsqueda
n = 0

Número de referencias después de remover los duplicados
n = 456

Número de referencias tamizadas
n = 456

Número de referencias excluidas
n = 421

Número de artículos en texto completo evaluados para elegibilidad
n = 35

Número de artículos en texto completo excluidos
n = 14

Intervención diferente (9)
Protocolo (1)
Estudio Metodología (1)
Revisión Sistemática de Factores de Riesgo (1)
Duplicado (2)

Número de estudios incluidos
n = 21












ANEXO No. 6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS: PUNTAJE AMSTARD DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

REFERENCIA	PUNTAJE
Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. (4):CD008495.	11
Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2011(2):CD007649.	11
Hagen 2009. Dietary interventions for rheumatoid arthritis	10
Han 2010. Tai chi for treating rheumatoid arthritis	10
Hurkmans 2009. Dymanic exercise programs (aerobic capacity and /or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis	10
Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.	10
Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G.Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev.2003;(1):CD002047.	10
Riemsma 2009. Patient education for adults with reumathoid arthritis	10
Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2010(7):CD008331.	10
Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD008341.	10
Steultjens 2008. Occupational therapy for rheumatoid arthritis	10
Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002048.	10
Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001461.	10
Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (4):CD001460.	10
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000958.	10
Whiting 2010. Systematic Review: Accuracy of Anti–Citrullinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis	10
Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (FARME): a systematic review and meta-analysis. Clinical rheumatology.33(2):165-73.	10
Egan 2010. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis	9













Harvey 2010. Continuous passive motion following total knee arthroplasty (Include population with rheumatoid arthritis)	**9**
Nakama 2012. Cemented, cementless or hybrid fixation options in total knee	**9**
Pelland 2010. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid	**9**
Sakellariou 2013. Sakellariou G, Scire` CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C (2013) Performance of the 2010 Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis. PLoS ONE 8(2): e56528. doi:10.1371/journal.pone.0056528	**9**
Silva 2010. Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis (Review)	**9**
Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.	**9**
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000959. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD000959.	**9**
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001157. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001157.	**9**
Tuntland 2010. Assistive technology for rheumatoid arthritis	**9**
Cameron 2011. Herbal Therapy for treating rheumatoid arthritis	**8**
Casimiro 2010. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis	**8**
Christie 2010. Surgical interventions for the rheumatoid shoulder (Rheumatoid arthritis)	**8**
Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME. Injectable gold for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000520.	**8**
Nishimura 2007. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis	**8**
O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1823-6.	**8**
Qin 2011. Meta-analysis: diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis	**8**
Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: An overview of Cochrane reviews. Sao Paulo Medical Journal. 2010;128(5):309-10.	**8**
Suter 2012. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis	**8**
Tae-Young 2011. Moxibustion for rheumatic conditions: a systematic review and meta-analysis	**8**
Welch 2011. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis	**8**














Wells G, Haguenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001083.	**8**
Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2011 Mar;50(3):552-62	**7**
Casimiro 2010. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis	**7**
Brosseau 2010. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand	**7**
Brosseau 2010. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis	**7**
Bussing 2012. Effects of Yoga Interventions on Pain and Pain-Associated Disability: A Meta-Analysis	**7**
Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clinical rheumatology.32(10):1415-24.	**7**
Koevoets 2011. The Value of Conventional Radiographs in Undifferentiated Arthritis: A Systematic Review	**7**
Verhagen 2008. Balneotherapy for rheumatoid arthritis	**7**
Ward Vercoutere 2011. Diagnostic and Predictive Value of Acute-phase Reactants in Adult Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Systematic Review	**7**
Batterham 2011. Systematic review and meta-analysis comparing land and aquatic exercise for people with hip or knee arthritis on function, mobility and other health outcomes	**6**
Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008;148(2):124-34.	**6**
Gorman 2004. Impact of Shared Epitope Genotype and Ethnicity on Erosive Disease	**6**
Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Aug;62(8):1128-43.	**6**
Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010;69(7):1298-304.	**6**
K Thevissen 2011. Diagnostic and Prognostic Value of Synovial Biopsy in Adult Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Systematic Review	**6**
Radner 2013. Radner H, Neogi T, Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis Published Online First: [April 16, 2013] doi:10.1136/annrheumdis-2013-203284	**6**
Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis (Structured abstract). Annals of the Rheumatic Diseases. 2012(8):1303-8	**6**











Ten Cate 2013. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis - a systematic review of the literature	**6**
Bruijnen 2013. The present role of Positron Emission Tomography in diagnosis and monitoring of peripheral inflammatory arthritis: a systematic review	**5**
Shizheng Dua 2011. Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: A systematic review and meta-analysis	**5**
Taylor 2011. A Systematic Review of Serum Biomarkers Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor as Tests for Rheumatoid Arthritis	**5**
Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094-9	**5**
Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. BMC musculoskeletal disorders.14:332.	**4**
Keeney 2011. What is the Evidence for Total Knee Arthroplasty in Young Patients?	**3**
Riedemann 2005. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis – A systematic review	**3**













ANEXO No. 7. TABLAS DE EVIDENCIA

PREGUNTA 1. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Reumatoide?

Author(s): Grillo-Ardila Carlos Fernando
Date: 2013-10-14
Question: ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que indican sospecha diagnóstica de Artritis Reumatoide (AR) en población mayor de 16 años?
Settings: Outpatients
Bibliography: Funovits, J., D. Aletaha, et al. "The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I." Annals of the Rheumatic Diseases 2010; 69(9): 1589-95.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (measured with: PCR; Better indicated by lower values)												
6	Observational studies	serious risk of bias[1]	serious inconsistency[2]	Serious[3]	no serious imprecision	none	-	-	-	-	OOO ⊕ Very Low	CRITICAL

[1] Basado en consenso de expertos que llevó a la formulación de los nuevos criterios para la clasificación de la Artritis reumatoide. Colegio Americano de Reumatólogos (ACR) en asociación con la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR)
[2] Análisis secundario de infromación. 3.315 participantes. 6 estudios.
[3] La población puede ser sustancialmente diferente a la evaluada en esta GPC.














PREGUNTA 2. ¿Cuál es la validez de los criterios empleados para el diagnóstico de Artritis Reumatoide?

Performance of the 2010 Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis

Patients or population:Patients (≥16 years) presenting with recent onset arthritis (Symptons duration range: 1.3 to 5,7 month), with at least one swollen joint and no definite diagnosis that could explain symptoms.

Setting: All setting

New Test: The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis

Reference Test[1]: The prescription of MTX (Follow-up range: 12 to 18 months)

Threshold: Patients at sufficiently high risk of persistent or erosive disease (six or more points)

Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[3].		
Sensitivity (95% CI):0.80 (0.74 to 0.85)				












True positives	32 per 10,000 (30 to 34 per 10,000)	128 per 10,000 (119 to 136 per 10,000)	3845 patients (7 studies)	⊕⊕○○ Low
False negatives	8 per 10,000 (6 to 10 per 10,000)	32 per 10,000 (24 to 41 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.61 (0.56 to 0.67)				
True negatives	24 per 10,000 (22 to 27 per 10,000)	98 per 10,000 (90 to 108 per 10,000)		⊕⊕○○ Low
False positives	16 per 10,000 (13 to 18 per 10,000)	62 per 10,000 (52 to 70 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using MTX as reference standard a LR+ of 2.11 (IC 95%: 1.92 to 2.32) and a LR- of 0.31 (IC 95%: 0.25 to 0.38). DOR 6.74 (IC 95%: 5.49 to 8.28)				

Footnotes:

[1]When aiming to develop a new classification for RA, there is no 'gold standard' for RA ascertainment, and expert clinical opinion on what constitutes RA is so embedded with the use of the 1987 classificatión criteria that using such judgement would inevitably create a circularity. The aim of the process leading to new classification criteria for RA was therefore to define that group of individuals among subjects with inflammatory arthritis who are considered to be at sufficiently high risk of developing persistent and erosive disease, that currently exemplifies the disease entity 'RA' and therefore instituted FARMEs.

[2] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.
















Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	7 [Retrospective cohort (6) Prospective cohort (1)]	No serious	No serious	Serious	Serious	No serious	⊕⊕◯◯ Low
True Negatives False Positives	7 [Retrospective cohort (6) Prospective cohort (1)]	No serious	No serious	Serious	Serious	No serious	⊕⊕◯◯ Low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The authors mentioned: "…All studies had a low risk of bias for most of the items except for blinding that was not explicitly mentioned in any of the studies. For this reason, the blinding of the results of the reference standard and the index test was considered unclear. All the included studies had an overall low risk of bias…". The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) are similar to the ones studied in the identified body of evidence. The index















test of interest and the cut-off used are similar to the ones used in the identified body of evidence. The reference test of interest is similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed some heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain. Both sensitivity and specificity showed significant heterogeneity with a Chi-square for differences across studies of 29.01 ($p<0.0001$) and 17.09 ($p = 0.009$) respectively.

Imprecision: Adequate confidence interval (CI) around the pooled effect estimates (pooled sensitivity and specificity) and around the TP, TN, FP and FN. Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the 2010 Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis














Patients or population:Patients presenting with recent onset arthritis (Symptons duration range: 1.3 to 5,7 month), with at least one swollen joint and no definite diagnosis that could explain symptoms.

Setting: All setting

New Test: The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis

Reference Test[1]: The prescription of FARMEs different to MTX (Follow-up range: 3 to 18 months)

Threshold: Patients at sufficiently high risk of persistent or erosive disease (six or more points)

Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[3].		
Sensitivity (95% CI):0.73 (0.64 to 0.80)			3018 patients (6 studies)	
True positives	30per 10,000 (27 to 32 per 10,000)	117per 10,000 (102 to 128 per 10,000)		⊕○○○ Very Low















False negatives	10 per 10,000 (8 to 13 per 10,000)	43 per 10,000 (32 to 58 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.74 (0.68 to 0.79)				
True negatives	30 per 10,000 (27 to 32 per 10,000)	118 per 10,000 (109 to 126 per 10,000)		⊕⊕○○ Low
False positives	10 per 10,000 (8 to 13 per 10,000)	42 per 10,000 (34 to 51 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using FARMEs as reference standard different to MTX a LR+ of 2.82 (IC 95%: 2.53 to 3.22) and a LR- of 0.35 (IC 95%: 0.27 to 0.45). DOR 8.03 (IC 95%: 6.40 to 10.09).				

Footnotes:

[1]When aiming to develop a new classification for RA, there is no 'gold standard' for RA ascertainment, and expert clinical opinion on what constitutes RA is so embedded with the use of the 1987 classificatión criteria that using such judgement would inevitably create a circularity. The aim of the process leading to new classification criteria for RA was therefore to define that group of individuals among subjects with inflammatory arthritis who are considered to be at sufficiently high risk of developing persistent and erosive disease, that currently exemplifies the disease entity 'RA' and therefore instituted FARMEs.

[2] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence











True Positives False Negatives	6 [Retrospective cohort (4) Prospective cohort (2)]	No serious	No serious	Serious	Very serious	No serious	⊕○○○ Very Low
True Negatives False Positives	6 [Retrospective cohort (4) Prospective cohort (2)]	No serious	No serious	No serious	Very serious	No serious	⊕⊕○○ Low

<u>Expanations for Judgements:</u>

Study Limitations (Risk of Bias): The authors mentioned: "…All studies had a low risk of bias for most of the items except for blinding that was not explicitly mentioned in any of the studies. For this reason, the blinding of the results of the reference standard and the index test was considered unclear. All the included studies had an overall low risk of bias…". The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) are similar to the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest and the cut-off used are similar to the ones used in the identified body of evidence. The reference test of interest is similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: For the sensitivity using a visual inspection of effect estimates and their













CI, showed some heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain. For the specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, apparently not showed heterogeneity between results. The CI do overlap and the effect estimates were quite similars.

Imprecision: Some limitations for the confidence interval (CI) around the pooled effect estimates (pooled sensitivity and specificity) and around the TP, TN, FP and FN. Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

<table>
<tr><td colspan="4">Performance of the 2010 Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis</td></tr>
<tr><td colspan="4">Patients or population:Patients (≥16 years) presenting with recent onset arthritis (Symptons duration range: 1.3 to 5,7 month), with at least one swollen joint and no definite diagnosis that could explain symptoms.
Setting: All setting
New Test: The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis
Reference Test[1]: The prescription of MTX or any other FARMEs (Follow-up range: 3 to 18 months)
Threshold: Patients at sufficiently high risk of persistent or erosive disease (six or more points)</td></tr>
<tr><td>Test result</td><td>Number of results
per 10,000 patients tested
(95% CI)</td><td>Number of participant</td><td>Quality of the</td></tr>
</table>
















	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[3].	s (studies)	evidence (GRADE)
Sensitivity (95% CI): 0.76 (0.71 to 0.81)			4134 patients (10 studies)	
True positives	30 per 10,000 (29 to 32 per 10,000)	122 per 10,000 (114 to 130 per 10,000)		⊕⊕○○ Low
False negatives	10 per 10,000 (8 to 11 per 10,000)	38 per 10,000 (30 to 46 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.69 (0.61 to 0.75)				
True negatives	28 per 10,000 (24 to 30 per 10,000)	110 per 10,000 (98 to 120 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	12 per 10,000 (10 to 16 per 10,000)	50 per 10,000 (40 to 62 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using MTX as reference standard a LR+ of 2.48 (IC 95%:2.08 to 2.95) and a LR- of 0.33 (IC 95%:0.29 to 0.38). DOR 7.38 (IC 95%:6.33 to 8.62).				














Footnotes:

[1]When aiming to develop a new classification for RA, there is no 'gold standard' for RA ascertainment, and expert clinical opinion on what constitutes RA is so embedded with the use of the 1987 classificatión criteria that using such judgement would inevitably create a circularity. The aim of the process leading to new classification criteria for RA was therefore to define that group of individuals among subjects with inflammatory arthritis who are considered to be at sufficiently high risk of developing persistent and erosive disease, that currently exemplifies the disease entity 'RA' and therefore instituted FARMEs.

[2]Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	10 [Retrospective cohort (7) Prospective cohort (3)]	No serious	No serious	Serious	Serious	No serious	⊕⊕○○ Low
True Negatives False Positives	10 [Retrospective cohort (7) Prospective cohort (3)]	No serious	No serious	Serious	Very serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The authors mentioned: "…All studies had a low risk of bias for most of the items except for blinding that was not explicitly mentioned in any of the studies. For this reason, the blinding of the results of the reference standard and the index test was considered unclear. All the included studies had an overall low risk of bias…". The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative











spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) are similar to the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest and the cut-off used are similar to the ones used in the identified body of evidence. The reference test of interest is similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed some heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain.

Imprecision: For sensitivity adequate confidence interval (CI) around the pooled effect estimates (pooled sensitivity and specificity) and around the TP, TN, FP and FN. Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk). For specificity the confidence interval (CI) around the pooled effect estimates (pooled sensitivity and specificity) and around the TP, TN, FP and FN showed some limitations. Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.










Performance of the 2010 Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis

Patients or population:Patients (≥16 and ≤70 years) presenting with arthritis (symptons duration range: 1.5 to 24 month), with at least one swollen joint and no definite diagnosis that could explain symptoms.

Setting: All setting

New Test: The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis

Reference Test[1]: Expert opinion Rheumatoligist alone (range: from 1 to 10 year of follow-up) or in combination with any FARMEs used (after 12 months of follow-up)

Threshold: Patients at sufficiently high risk of persistent or erosive disease (six or more points)

Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[3].		
Sensitivity (95% CI): 0.88 (0.86 to 0.90)			1874 patients	
True positives	35 per 10,000 (34 to 36 per 10,000)	141 per 10,000 (138 to 144 per 10,000)		⊕○○○ Very low







False negatives	5 per 10,000 (4 to 6 per 10,000)	19 per 10,000 (16 to 22 per 10,000)	(5 studies)	
Specificity (95% CI): 0.48 (0.45 to 0.52)				
True negatives	19 per 10,000 (18 to 21 per 10,000)	77 per 10,000 (72 to 83 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	21 per 10,000 (19 to 22 per 10,000)	83 per 10,000 (77 to 88 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using Expert opinion Rheumatoligist alone (range: from 1 to 10 year of follow-up) or in combination with any FARMEs used (after 12 months of follow-up) LR+ of 1.69 (IC 95%: 1.56 to 1.87) and a LR- of 0.25 (IC 95%: 0.19 to 0.31). DOR 6.76 (IC 95%: 6.00 to 8.21)				

Footnotes:

[1]FARMEs: Disease-modifying antirheumatic drugs.

[2] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	5 [Cohort studies]	Very serious	Very serious	Very serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives	5 [Cohort studies]	Very serious	Very serious	Very serious	Serious	No serious	

False Positives							⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The body of evidence show some limitations for relevant clinical information, representative spectrum and withdrawals explained domains.

Indirectness: The population of interest could be different to the ones studied in the identified body of evidence (age between ≥16 and ≤70 years and symptons duration range from 1.5 to 24 month). The index test of interest and the cut-off used are similar to the ones used in the identified body of evidence. The reference test presents some variations between included studies and implies large follow-up period without treatment.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. The CI do not overlap and the inconsistency was not explain.

Imprecision: Adequate confidence interval (CI) around the pooled effect estimates (pooled sensitivity and specificity) and around the TP, TN, FP and FN. Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).







Publication Bias: Not explored.

Performance of the 2010 Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis

Patients or population:Patients (≥16 years) presenting with early or very arthritis (symptons duration range: 1.5 to 24 month), with at least one swollen joint and no definite diagnosis that could explain symptoms.

Setting: All setting

New Test: The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis

Comparison Test: ACR 1987 criteria

Reference Test[1]: MTX formulation after one year follow-up or Expert opinion Rheumatoligist after follow-up (range: from 6 to 10 year of follow-up) or Expert opinion Rheumatoligist in combination with any FARMEs used (after 12 months of follow-up)

Threshold: Patients at sufficiently high risk of persistent or erosive disease (six or more points)

ACR/EULAR 2010 VERSUS ACR 1987	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	ACR/EULAR 2010	ACR 1987		
	Prevalence[2] 90 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[3].	Prevalence[2] 90 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[3].		
Sensitivity[4] (Range):	0.57 to 0.88	0.58 to 0.78		










True positives	51 to 79 per 10,000	52 to 70 per 10,000	3658 patients (6 studies)	⊕○○○ Very low
False negatives	11 to 39 per 10,000	20 to 38 per 10,000		
Specificity[4] (Range):	0.50 to 0.76	0.59 to 0.75		
True negatives	45 to 68 per 10,000	53 to 67 per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	22 to 45 per 10,000	23 to 37 per 10,000		

CI: Confidence interval.

*Application of the full algorithm (arthritis patients excluding patients with synovitis better explained by another disease, and taking into consideration RA-typical erosions) leads to a mean higher sensitivity for ACR/EULAR 2010 (+11%) and less mean specificity (−4%) compare with ACR 1987.

Footnotes:

[1]MTX: Metotrexate.

[2] Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

[4] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives	6 [Cohort studies]	Very serious	Serious	Very serious	Serious	No serious	

False Negatives							⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	6 [Cohort studies]	Very serious	Serious	Very serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

<u>Expanations for Judgements:</u>

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The body of evidence show some limitations for relevant clinical information and representative spectrum domains.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test and comparison of interest and the cut-off used are similar to the ones used in the identified body of evidence. The reference test presents some variations between included studies and implies large follow-up period without treatment.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. The CI do not overlap and the inconsistency was not explain.





Imprecision: Adequate confidence interval (CI) around the pooled effect estimates (pooled sensitivity and specificity) and around the TP, TN, FP and FN. Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored.

PREGUNTA 3. ¿Cuáles son los estudios que permiten confirmar el diagnóstico y categorizar en cuanto a severidad a los pacientes con Artritis Reumatoide?

Performance of the ACPA for the diagnosis of rheumatoid arthritis				
Patients or population:Participants were patients with rheumatoid arthritis (early, established, or mixed). Setting: All setting New Test: ACPA detected by using any reported methods Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Any threshold				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].		
Sensitivity (95% CI):0.60 (0.54 to 0.64)				






True positives	24per 10,000 (21 to 26 per 10,000)	96per 10,000 (86 to 102 per 10,000)	9524 patients (27 cohort studies)	⊕○○○ Very low
False negatives	16per 10,000 (14 to 19 per 10,000)	64per 10,000 (58 to 74 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.96 (0.94 to 0.98)				
True negatives	38per 10,000 (37 to 39 per 10,000)	154per 10,000 (150 to 157 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	2per 10,000 (1 to 3 per 10,000)	6per 10,000 (3 to 10 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 15.9 (IC 95%: 9.7 to 26.3) and a LR- of 0.42 (IC 95%: 0.37 to 0.48). DOR 37.8 (IC 95%: 26.2 to 54.7)				

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives	27 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	

False Negatives							⊕○○○ Very low
True Negatives	27 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
False Positives							

<u>Expanations for Judgements:</u>

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clincial data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the ACPA for the diagnosis of early rheumatoid arthritis				
Patients or population:Participants were patients with early rheumatoid arthritis (duration less than 2 years). Setting: All setting New Test: ACPA detected by using any reported methods Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Any threshold				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].		
Sensitivity (95% CI):0.54 (0.48 to 0.60)			9524 patients (19 cohort studies)	
True positives	22per 10,000 (19 to 24 per 10,000)	86per 10,000 (77 to 96 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	18per 10,000 (16 to 21 per 10,000)	64per 10,000 (64 to 83 per 10,000)		





Specificity (95% CI): 0.95 (0.93 to 0.97)				
True negatives	38per 10,000 (37 to 39 per 10,000)	152per 10,000 (149 to 155 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	2per 10,000 (1 to 3 per 10,000)	8per 10,000 (5 to 11 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 11.7 (IC 95%: 7.1 to 19.1) and a LR- of 0.48 (IC 95%: 0.42 to 0.55). DOR 24.3 (IC 95%: 16.9 to 34.7)				

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	19 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	19 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low














Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clincial data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the ACPA for the diagnosis of stablished rheumatoid arthritis










Patients or population: Participants were patients with stablished rheumatoid arthritis (duration more than 2 years). Setting: All setting New Test: ACPA detected by using any reported methods Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Any threshold				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].		
Sensitivity (95% CI): 0.66 (0.58 to 0.73)			9524 patients (11 cohort studies)	
True positives	26 per 10,000 (23 to 29 per 10,000)	106 per 10,000 (93 to 117 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	14 per 10,000 (11 to 17 per 10,000)	54 per 10,000 (43 to 67 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.98 (0.95 to 0.99)				
True negatives	39 per 10,000 (38 to 40 per 10,000)	157 per 10,000 (152 to 158 per 10,000)		⊕○○○ Very low














False positives	1 per 10,000 (0 to 2 per 10,000)	3 per 10,000 (2 to 8 per 10,000)		

CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 32.3 (IC 95%: 13.4 to 77.8) and a LR- of 0.35 (IC 95%: 0.28 to 0.44). DOR 92.2 (IC 95%: 47.8 to 176.8)

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	11 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	11 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid,













reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clincial data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of IgM RF for the diagnosis of early rheumatoid arthritis
Patients or population:Participants were patients with early rheumatoid arthritis (duration less than 2 years). Setting: All setting New Test: IgM RF[1] Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Any threshold














Test results	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[3].		
Sensitivity (95% CI): 0.56 (0.50 to 0.62)			9524 patients (8 cohort studies)	
True positives	22 per 10,000 (20 to 25 per 10,000)	90 per 10,000 (80 to 99 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	18 per 10,000 (15 to 20 per 10,000)	70 per 10,000 (61 to 80 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.86 (0.78 to 0.92)				
True negatives	34 per 10,000 (31 to 37 per 10,000)	138 per 10,000 (124 to 147 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	6 per 10,000 (3 to 9 per 10,000)	22 per 10,000 (13 to 36 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 4.0 (IC 95%: 2.5 to 6.5) and a LR- of 0.51 (IC 95%: 0.45 to 0.59). DOR 7.8 (IC 95%: 5,5 to 11.0)				















Footnotes:

[1]Rheumatoid factor.

[2] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	8 [Cohorts]	Very serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	8 [Cohorts]	Very serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clinical data, incorporatio and spectrum domains.
















Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of IgM RF for the diagnosis of rheumatoid arthritis			
Patients or population:Participants were patients with rheumatoid arthritis. Setting: All setting New Test: IgM RF[1] Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Any threshold			
Test results	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)	Number of participant	Quality of the














	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[3].	s (studies)	evidence (GRADE)
Sensitivity (95% CI): 0.70 (0.66 to 0.73)			9524 patients (69 studies)	
True positives	28 per 10,000 (26 to 29 per 10,000)	112 per 10,000 (106 to 117 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	12 per 10,000 (11 to 14 per 10,000)	48 per 10,000 (43 to 54 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.79 (0.74 to 0.83)				
True negatives	32 per 10,000 (30 to 33 per 10,000)	126 per 10,000 (118 to 133 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	8 per 10,000 (7 to 10 per 10,000)	34 per 10,000 (27 to 42 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 3.3 (IC 95%: 2.7 to 3.9) and a LR- of 0.39 (IC 95%: 0.35 to 0.42). DOR 8.4 (IC 95%: 7,7 to 9.2)				

Footnotes:

[1]Rheumatoid factor.

[2] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

















Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	69 [Cohorts and case-control]	Very serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	69 [Cohorts and case-control]	Very serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clinical data, incorporatio and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.









Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

<table>
<tr><th colspan="5">Performance of the Anti-CCP2 alone for the diagnosis of early rheumatoid arthritis</th></tr>
<tr><td colspan="5">Patients or population:Participants were patients with early rheumatoid arthritis (duration less than 2 years).
Setting: All setting
New Test: Anti-CCP2 Alone
Reference Test: ACR 1987 revised criteria
Threshold: Any threshold</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Test result</td><td colspan="2">Number of results
per 10,000 patients tested
(95% CI)</td><td rowspan="2">Number of participants (studies)</td><td rowspan="2">Quality of the evidence (GRADE)</td></tr>
<tr><td>Prevalence[1] 40 per 10,000:
Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].</td><td>Prevalence[1] 160 per 10,000:
Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].</td></tr>
</table>





Sensitivity (95% CI): 0.53 (0.46 to 0.60)			9524 patients (3 cohort studies)	
True positives	21 per 10,000 (18 to 24 per 10,000)	85 per 10,000 (74 to 96 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	19 per 10,000 (16 to 22 per 10,000)	65 per 10,000 (64 to 86 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.98 (0.95 to 0.99)				
True negatives	39 per 10,000 (38 to 40 per 10,000)	154 per 10,000 (152 to 158 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	1 per 10,000 (0 to 2 per 10,000)	6 per 10,000 (2 to 8 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 22.0 (IC 95%: 9.9 to 49.1) and a LR- of 0.48 (IC 95%: 0.41 to 0.56). DOR 45.8 (IC 95%: 24.1 to 87.6)				

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence











True Positives False Negatives	3 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	3 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

<u>Expanations for Judgements:</u>

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clincial data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).










Publication Bias: Apparently not.

Performance of the Anti-CCP2 versus IgM RF for the diagnosis of early rheumatoid arthritis				
Patients or population:Participants were patients with early rheumatoid arthritis (duration less than 2 years). Setting: All setting New Test: Anti-CCP2 Comparison Test: IgM RF[1] Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Any threshold				
Anti-CCP2 versus IgM RF	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[3].		
Sensitivity (95% CI):0.58 (0.54 to 0.62)			9524 patients	
True positives	23per 10,000 (22 to 25 per 10,000)	93per 10,000 (86 to 99 per 10,000)		Very low











False negatives	17 per 10,000 (15 to 18 per 10,000)	67 per 10,000 (61 to 74 per 10,000)	(8 cohort studies)	⊕◯◯◯
Specificity (95% CI): 0.96 (0.93 to 0.97)				
True negatives	38 per 10,000 (37 to 39 per 10,000)	154 per 10,000 (149 to 155 per 10,000)		⊕◯◯◯ Very low
False positives	2 per 10,000 (1 to 3 per 10,000)	6 per 10,000 (5 to 11 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 13.5 (IC 95%: 8.1 to 22.5) and a LR- of 0.44 (IC 95%: 0.40 to 0.48). DOR 30.6 (IC 95%: 20,2 to 46.8)				

Footnotes:

[1]Rheumatoid factor.

[2] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives	8 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕◯◯◯ Very low
False Negatives							
















True Negatives	8 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
False Positives							

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clincial data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.
















Performance of the Anti-CCP2+IgM RF (both positive) for the diagnosis of early rheumatoid arthritis				
Patients or population:Participants were patients with early rheumatoid arthritis (duration less than 2 years). Setting: All setting New Test: Anti-CCP2 + IgM RF (both positive) Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Any threshold				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].		
Sensitivity (95% CI):0.44 (0.36 to 0.51)			9524 patients (3 cohort studies)	
True positives	18per 10,000 (14 to 20 per 10,000)	70per 10,000 (58 to 82 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	22per 10,000 (20 to 26 per 10,000)	90per 10,000 (78 to 102 per 10,000)		
Specificity (95% CI): 0.98 (0.96 to 0.99)				
















True negatives	39 per 10,000 (38 to 40 per 10,000)	154 per 10,000 (152 to 158 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	1 per 10,000 (0 to 2 per 10,000)	6 per 10,000 (2 to 8 per 10,000)		

CI: Confidence interval. Using ACR 1987 as reference standard a LR+ of 27.1 (IC 95%: 10.1 to 72.7) and a LR- of 0.57 (IC 95%: 0.50 to 0.65). DOR 47.5 (IC 95%: 20.0 to 111.8)

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	3 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	3 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between











tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The quality of evidence showed somes limitations in withdrawals, uninterpetable results, clincial data and spectrum domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity showed substantial heterogeneity between results. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the ACPA for the prognostic of early rheumatoid arthritis







Patients:Participants were adult population (43 to 64 years) with early rheumatoid arthritis (disease duration from 1 to 4 months). The participants were treated with FARMEs or corticosteroids or NSAIDs. Setting: All setting Test: ACPA detected by using any reported methods Reference Test: ACR 1987 revised criteria Threshold: Larsen score or Sharp Van der Heljde or erosions Follow-up: From 1 to 10 years				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].		
Sensitivity (95% CI): Non estimable			2360 patients (15 cohort studies)	
True positives	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False negatives	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		
Specificity (95% CI): Non estimable				
True negatives	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		⊕○○○ Very low















False positives	0per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		
CI: Confidence interval. Pooled data: non estimable. Substantial heterogeneity. The presence of positive ACPA was associated with the development of articular erosions during the follow-up with a OR range from 2,5 to 4,8.				
Footnotes: [1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001 [2] RA: Rheumatoid Arthritis.				

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives	15 [Cohorts]	Serious	Serious	No serious	Serious	Serious	⊕○○○ Very low
False Negatives							
True Negatives	15 [Cohorts]	Serious	Serious	No serious	Serious	Serious	⊕○○○ Very low
False Positives							

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using a scale including: the technical quality of the anti-CCP antibody test, technical quality of the RF test, application of the reference or index test, blinding of observers, description of the study sample, and cohort assembly according to the authors assessment. They mentioned the











quality of the included studies such as: "…Only 1 study satisfied all criteria on our quality checklist. Twenty-two studies (30%) met at least 70% of the criteria, and 9 studies (10%) met fewer than 50% of thecriteria. The coefficient for interrater agreement was 0.92 on the quality score.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The result did not show substantial heterogeneity.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Yes, the funnel plots suggested some publication bias for favorable anti-CCP antibody studies.

Performance of the Rheumatoid Factorfor the prognostic of early rheumatoid arthritis










<table>
<tr><td colspan="5">Patients:Participants were adult population (43 to 64 years) with early rheumatoid arthritis (disease duration from 1 to 4 months). The participants were treated with FARMEs or corticosteroids or NSAIDs.
Setting: All setting
Test: RF detected by using any reported methods
Reference Test: ACR 1987 revised criteria
Threshold: Larsen score or Sharp Van der Heljde or erosions
Follow-up: From 1 to 10 years</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Test result</td><td colspan="2">Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)</td><td rowspan="2">Number of participants (studies)</td><td rowspan="2">Quality of the evidence (GRADE)</td></tr>
<tr><td>Prevalence[1] 40 per 10,000:
Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].</td><td>Prevalence[1] 160 per 10,000:
Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].</td></tr>
<tr><td colspan="3">Sensitivity (95% CI):Non estimable</td><td rowspan="4">2360 patients (15 cohort studies)</td><td></td></tr>
<tr><td>True positives</td><td>0per 10,000
(0 to 0 per 10,000)</td><td>0per 10,000
(0 to 0 per 10,000)</td><td rowspan="2">⊕○○○
Very low</td></tr>
<tr><td>False negatives</td><td>0per 10,000
(0 to 0 per 10,000)</td><td>0per 10,000
(0 to 0 per 10,000)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Specificity (95% CI): Non estimable</td><td></td></tr>
</table>













True negatives	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		⊕○○○ Very low
False positives	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		

CI: Confidence interval. Pooled data: non estimable. Substantial heterogeneity. The presence of positive RF was associated with the development of articular erosions during the follow-up with a OR range from 0,7 to 8,26.

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives	15 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
False Negatives							
True Negatives	15 [Cohorts]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
False Positives							

Expanations for Judgements:










Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using a scale including: the technical quality of the anti-CCP antibody test, technical quality of the RF test, application of the reference or index test, blinding of observers, description of the study sample, and cohort assembly according to the authors assessment. They mentioned the quality of the included studies such as: "…Only 1 study satisfied all criteria on our quality checklist. Twenty-two studies (30%) met at least 70% of the criteria, and 9 studies (10%) met fewer than 50% of thecriteria. The coefficient for interrater agreement was 0.92 on the quality score.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The result showed substantial heterogeneity. The inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: The funnel plots suggested some publication bias for favorable anti-CCP antibody studies but nothing was mentioned for RF studies.

Performance of ESR for the diagnostic of adult with early arthritis





Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 2 years of follow-up.
Setting: All setting
Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria
Threshold: Not mentioned.

Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity:0.50 (0.30 to 0.70)			121 patients (1 study)	
True positives	12 to 28 per 10,000	48 to 112per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	12 to 28per 10,000	48 to 112per 10,000		
Specificity: 0.53 (0.44 to 0.63)				
True negatives	18 to 25per 10,000	70 to 101per 10,000		⊕○○○ Very low







False positives	15 to 22per 10,000	59 to 90per 10,000		
* LR+ 1.09 and LR- 0.94				

Footnotes:

[1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort studies)	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohort studies]	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The methodological quality of each observational study was graded by the Newcastle-Ottawa Quality Scale for cohort studies, divided in 3 quality assessment groups (selection, comparability, and outcome), and assigned a maximum score of 11 points. The points were subsequently translated into levels of evidence according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. According to the authors, the body of evidence did show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: NA.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size. Limit by language.

Performance of ESR for the prognostic of adult with early arthritis				
Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 2 years of follow-up. Setting: All setting Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: Not mentioned.				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity[3]:0.0 (0.0 to 0.0)				

True positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000	556 patients (1 study)	⊕○○○ Very low
False negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		
Specificity[3]: 0.0 (0.0 to 0.0)				
True negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		
3 (OR 1.01, 95% CI 1.00–1.03) for predict the development of intra-articular erosions				
Footnotes: [1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5. [2] RA: Rheumatoid Arthritis.				

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort studies)	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

True Negatives False Positives	1 [Cohort studies]	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The methodological qual- ity of each observational study was graded by the Newcastle-Ottawa Quality Scale for cohort studies, divided in 3 quality assessment groups (selection, comparability, and outcome), and assigned a maximum score of 11 points. The points were subsequently translated into levels of evidence according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. According to the authors, the body of evidence did show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: NA.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size. Limit by language.

Performance of CRP for the diagnostic of adult with early arthritis





Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 2 years of follow-up. Setting: All setting Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: CRP> 50 mg/l.				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity[3]:0.0 (0.0 to 0.0)			666 patients (2 study)	
True positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	0 to 0per 10,000	0 to 0per 10,000		
Specificity[3]: 0.0 (0.0 to 0.0)				
True negatives	0 to 0per 10,000	0 to 0per 10,000		⊕○○○ Very low








False positives	0 to 0per 10,000	0 to 0per 10,000		
3 Two studies. First one: Cohort study with 96 participants. Positive CRP was not associated with the diagnoses of persistent arthritis (OR 1.00, 95% CI 0.94–1.00). The second one: Cohort study included 570 participants. Subgroup with PCR > 50 mg/l had more chances to get a diagnostic of rheumatoid arthritis (OR 5.0 IC 95%: CI 2.0–12.1).				
Footnotes: [1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5. [2] RA: Rheumatoid Arthritis.				

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort studies]	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohort studies]	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The methodological quality of each observational study was graded by the Newcastle-Ottawa Quality Scale for cohort studies, divided in 3 quality assessment groups (selection, comparability, and outcome), and assigned a maximum score of 11 points. The points were subsequently translated into levels of evidence according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. According to the authors, the body of evidence did show some limitations for the domains.





Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: NA.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size. Limit by language.

Performance of CRP for the prognostic of adult with early arthritis				
Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 5 years of follow-up. Setting: All setting Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: CRP positive versus negative value. Outcome: Persistent disease				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		











Sensitivity[3]:0.33 (CI not provided)			62 patients (1 study)	
True positives	13 per 10,000	53per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	27per 10,000	107per 10,000		
Specificity[3]: 0.88 (CI not provide)				
True negatives	35per 10,000	140per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	5per 10,000	20per 10,000		
[3] LR+ 2.75 and LR- 0.76. Functional disability: Sensitivity 29% Specificity 38%. LR+ 2.13 and LR- 1.86. Footnotes: [1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5. [2] RA: Rheumatoid Arthritis.				

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives	1	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	














False Negatives	[Cohort studies)						⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohort studies]	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The methodological quality of each observational study was graded by the Newcastle-Ottawa Quality Scale for cohort studies, divided in 3 quality assessment groups (selection, comparability, and outcome), and assigned a maximum score of 11 points. The points were subsequently translated into levels of evidence according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. According to the authors, the body of evidence did show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: NA.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size. Limit by language.






Performance of Sulhydryl levelsfor the diagnostic of adult with early arthritis				
Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 6 months of follow-up. Setting: All setting Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: Not mentioned				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity[3]:0.55 (CI not provided)			76 patients (1 study)	
True positives	22 per 10,000	88per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	18per 10,000	72per 10,000		
Specificity[3]: 0.91 (CI not provided)				

True negatives	36per 10,000	146per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	4per 10,000	14per 10,000		
[3]LR +5.68 and LR -0.50.				
Footnotes: [1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5. [2] RA: Rheumatoid Arthritis.				

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort studies)	Very serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohort studies]	Very serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The methodological quality of each observational

study was graded by the Newcastle-Ottawa Quality Scale for cohort studies, divided in 3 quality assessment groups (selection, comparability, and outcome), and assigned a maximum score of 11 points. The points were subsequently translated into levels of evidence according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. According to the authors, the body of evidence showed substantial limitations (low quality score).

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is not similar to the ones used in the identified body of evidence and the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: NA.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size. Limit by language.

Performance of MMP-3 levelsfor the diagnostic of adult with early arthritis





Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 1 year of follow-up. Setting: All setting Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: Not mentioned				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity[3]:0.60 (CI not provided)			60 patients (1 study)	
True positives	24 per 10,000	96per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	16per 10,000	64per 10,000		
Specificity[3]: 0.71 (CI not provided)				
True negatives	28per 10,000	114per 10,000		⊕○○○ Very low







False positives	12per 10,000	46per 10,000		
[3]LR +2.06 and LR -0.56.				
Footnotes: [1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5. [2] RA: Rheumatoid Arthritis.				

<u>Quality of Evidence Assessment</u>

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort studies)	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohort studies]	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

<u>Expanations for Judgements:</u>

Study Limitations (Risk of Bias): The methodological quality of each observational study was graded by the Newcastle-Ottawa Quality Scale for cohort studies, divided in 3 quality assessment groups (selection, comparability, and outcome), and assigned a maximum score of 11 points. The points were subsequently translated into levels of





evidence according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. According to the authors, the body of evidence showed some limitations.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is not similar to the ones used in the identified body of evidence and the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: NA.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size. Limit by language.

Performance of Conventional Radiographs for the diagnostic of adult with early arthritis
Patients or population:Adults (17 to 78 years) with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (4 to 18 swollen joint count) with follow-up from 12 to 24 months. Setting: All setting New Test: Conventional radiographs Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: Erosions and/or decalcifications hands or Erosive disease (SvdH) hands or feet or Larsen grade 1 hand or foot.











Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity (Range):	0.0 to 0.0	0.0 to 0.0	1302 participants (6 studies)	
True positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		
Specificity (Range):	0.0 to 0.0	0.0 to 0.0		
True negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		
















Footnotes:

[1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

[3] In studies on UA, erosions on CR were strong predictors of RA diagnosis [positive likelihood ratio (LR+) 3.5–10.9; odds ratio 7.6 and 8.7). In a more heterogeneous mixed population, 20 studies reporting on 11 cohorts found a relationship between CR findings and subsequent diagnosis of RA. LR+ for erosions and/or bony decalcifications ranged from 1.8 to 9.7, and there was greater prevalence of erosions and higher Sharp-van der Heijde score in the RA group at followup. With regard to prognosis in both UA and mixed populations, an association was found between number of abnormalities on CR and poor outcome.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectnes s	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	6 [Cohort studies]	Serious	Very serious	Very serious	Very serious	No Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	6 [Cohort studies]	Serious	Very serious	Very serious	Very serious	No Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): Quality assessment of diagnostic studies was performed using a scale based on the Evidence-Based Medicine Working Group Quality. The authors mentioned a moderate-good quality for the included articles. However, the radiography is one of the diagnostic criteria for RA making likely the incorporation bias.















Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence. The reference test presents some variations between included studies.

Inconsistency: Acoording to the author "…studies with a mixed population that could be included, heterogeneity in inclusion criteria or baseline characteristics was far greater than in the UA group. In total, these studies are derived from 11 cohort studies from different countries. Most studies used different features of the radiographs, which makes them difficult to compare…"

Imprecision: Serious limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored.

Performance of different combinations of inflammatory markers for the diagnosis of adult with early arthritis
Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 1 year of follow-up. Setting: All setting Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: Not mentioned







Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity[3]:0.0 (CI not provided)			146 patients (1 study)	
True positives	0 per 10,000	0per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	0per 10,000	0per 10,000		
Specificity[3]: 0.0 (CI not provided)				
True negatives	0per 10,000	0per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	0per 10,000	0per 10,000		

[3]LR+3.20 and LR-0.84 for CRP alone. LR+ 9.0 and LR-0.30 for the combination of CRP and CARF. LR +4.7 and LR -0.77 for the combinatio of CRP and MMP-3.







Footnotes:

[1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	1 [Cohort studies)	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	1 [Cohort studies]	Serious	Very serious	No serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The methodological quality of each observational study was graded by the Newcastle-Ottawa Quality Scale for cohort studies, divided in 3 quality assessment groups (selection, comparability, and outcome), and assigned a maximum score of 11 points. The points were subsequently translated into levels of evidence according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. According to the authors, the body of evidence showed some limitations.











Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is not similar to the ones used in the identified body of evidence and the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: NA.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size. Limit by language.







Shared epitope genotype for the pronostic of the patients with early rheumatoid arthritis						
Patient or population: patients with the pronostic of the patients with early rheumatoid arthritis Settings: all setting Intervention: Shared epitope genotype						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95 % CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Shared epitope genotype				
Bony erosions radiographic evidence of bonny erosions: present or absent Follow-up: median 2 years	See comment	See comment	OR 2.0 (1.8 to 2.2)	0 (29 studies [1])	See comment	0 cases and 0 controls in case-control studies; 0 events in 0 exposed and 0 events in 0 unexposed in other studies








*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.
[1] case-control and other study designs together (18 cross-sectional, 2 case-control, 1 RCT, 2 case report and 7 cohort studies).

Shared epitope genotype for the pronostic of the hispanic patients with rheumatoid
Patient or population: patients with the pronostic of the hispanic patients with rheumatoid Settings: all setting Intervention: Shared epitope genotype

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Shared epitope genotype				
Bony erosions radiographic evidence of bonny erosions: present or absent Follow-up: mean 2 years	Study population		OR 3.4 (1.7 to 5.2)[2]	0 (2 studies)	See comment	
	See comment	See comment[1]				
	Low					
	4 per 1000	13 per 1000 (7 to 20)[1]				
	High					
	16 per 1000	52 per 1000 (27 to 78)[1]				
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						







CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.
[1] Information not proportioned into the systematic review [2] For 2 SE allelles present












Performance of Conventional Radiographs for the diagnostic of adult with early arthritis				
Patients or population:Adults (17 to 78 years) with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (4 to 18 swollen joint count) with follow-up from 12 to 24 months. Setting: All setting New Test: Conventional radiographs Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold: Erosions and/or decalcifications hands or Erosive disease (SvdH) hands or feet or Larsen grade 1 hand or foot.				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity (Range):	0.0 to 0.0	0.0 to 0.0	1302 participants (6 studies)	
True positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		
Specificity (Range):	0.0 to 0.0	0.0 to 0.0		














True negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		

Footnotes:

[1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

[3] In studies on UA, erosions on CR were strong predictors of RA diagnosis [positive likelihood ratio (LR+) 3.5–10.9; odds ratio 7.6 and 8.7). In a more heterogeneous mixed population, 20 studies reporting on 11 cohorts found a relationship between CR findings and subsequent diagnosis of RA. LR+ for erosions and/or bony decalcifications ranged from 1.8 to 9.7, and there was greater prevalence of erosions and higher Sharp-van der Heijde score in the RA group at followup. With regard to prognosis in both UA and mixed populations, an associationwas found between number of abnormalities on CR and poor outcome.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives / False Negatives	6 [Cohort studies)	Serious	Very serious	Very serious	Very serious	No Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives / False Positives	6 [Cohort studies)	Serious	Very serious	Very serious	Very serious	No Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:














Study Limitations (Risk of Bias): Quality assessment of diagnostic studies was performed using a scale based on the Evidence-Based Medicine Working Group Quality. The authors mentioned a moderate-good quality for the included articles. However, the radiography is one of the diagnostic criteria for RA making likely the incorporation bias.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence. The reference test presents some variations between included studies.

Inconsistency: Acoording to the author "…studies with a mixed population that could be included, heterogeneity in inclusion criteria or baseline characteristics was far greater than in the UA group. In total, these studies are derived from 11 cohort studies from different countries. Most studies used different features of the radiographs, which makes them difficult to compare…"

Imprecision: Serious limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored.

Performance of Conventional Radiographs for the pronostic of adult with early arthritis













Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (with disease duration from 2 to 15 months) with Erosions hands or feet. Setting: All setting New Test: Conventional radiographs Outcome: Clinical or laboratory evidence of active disease or required therapy with slow-acting drugs at 1 year.				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity (Range):	0.0 to 0.0	0.0 to 0.0	177 participants (1 study)	
True positives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		
Specificity (Range):	0.0 to 0.0	0.0 to 0.0		
True negatives	0 to 0 per 10,000	0 to 0 per 10,000		⊕○○○ Very low










False positives	0 to 0per 10,000	0 to 0per 10,000		

Footnotes:

[1]Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

[3] In studies on UA, erosions on CR were strong predictors of RA diagnosis [positive likelihood ratio (LR+) 3.5–10.9; odds ratio 7.6 and 8.7). In a more heterogeneous mixed population, 20 studies reporting on 11 cohorts found a relationship between CR findings and subsequent diagnosis of RA. LR+ for erosions and/or bony decalcifications ranged from 1.8 to 9.7, and there was greater prevalence of erosions and higher Sharp-van der Heijde score in the RA group at followup. With regard to prognosis in both UA and mixed populations, an associationwas found between number of abnormalities on CR and poor outcome.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	6 [Cohort studies]	Serious	No serious	Very serious	Very serious	No Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	6 [Cohort studies]	Serious	No serious	Very serious	Very serious	No Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): Assessment of the prognostic studies was done by the

Newcastle-Ottawa Quality Scale looking for 3 items: selection, comparability, and outcome. The authors mentioned a moderate quality for the included study.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence.

Inconsistency: Acoording to the author "…studies with a mixed population that could be included, heterogeneity in inclusion criteria or baseline characteristics was far greater than in the UA group. In total, these studies are derived from 11 cohort studies from different countries. Most studies used different features of the radiographs, which makes them difficult to compare…"

Imprecision: Serious limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored.

Performance of the US for the diagnosis of early arthritis
Patients or population:Adult patients with undifferentiated or inflamatory arthritis of the hand, wrist, shoulder, elbow or ankle. Setting: All setting New Test: Articular US (gray scale or power doppler). Reference Test: ACR 1987 revised criteria and/or clinical assessment by a rheumatologist. Threshold: Any inflammation sign.

Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].		
Sensitivity 0.35 (95% CI 0.24, 0.48)			149 patients (1 studies)	
RA diagnostic	14 per 10,000 (10 to 19 per 10,000)	56 per 10,000 (38 to 77 per 10,000)		⊕○○○ Very low
Specificity 0.78 (95% CI 0.67, 0.86)				
RA diagnostic	31 per 10,000 (27 to 34 per 10,000)	125 per 10,000 (107 to 138 per 10,000)		⊕○○○ Very low

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

<u>Quality of Evidence Assessment</u>

Outcome	Number of Studies	Study Limitations	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence





	[Study Design]	(Risk of Bias)					
True Positives	1 [No mentioned]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
False Negatives							
True Negatives	1 [No mentioned]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
False Positives							

<u>Expanations for Judgements:</u>

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. Some limitations in acceptable reference standard, relevant clinical information and withdrawals explained domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) could be different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain.







Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

<table>
<tr><th colspan="5">Performance of the US for the prognostic of early arthritis</th></tr>
<tr><td colspan="5">Patients or population:Adult patients with undifferentiated or inflamatory arthritis of the hand, wrist, shoulder, elbow or ankle.
Setting: All setting
New Test: Articular US (gray scale or power doppler).
Reference Test: radiographic progression</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Test result</td><td colspan="2">Number of results
per 10,000 patients tested
(95% CI)</td><td rowspan="2">Number of participants
(studies)</td><td rowspan="2">Quality of the evidence (GRADE)</td></tr>
<tr><td>Prevalence[1] 40 per 10,000:
Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].</td><td>Prevalence[1] 160 per 10,000:
Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].</td></tr>
<tr><td colspan="3">Sensitivity[3]: Non estimable</td><td rowspan="2">95 patients
(2 studies)</td><td></td></tr>
<tr><td>RA diagnostic</td><td>0 per 10,000
(0 to 0 per 10,000)</td><td>0 per 10,000
(0 to 0 per 10,000)</td><td>⊕○○○
Very low</td></tr>
</table>







Specificity[3]: Non estimable				
RA diagnostic	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		⊕○○○ Very low

Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

3 Two of the eleven papers evaluated progression of radiological joint damage in patients in clinical remission. The presence of PDUS signs of inflammation increased the risk of joint damage with an OR of 1.4 (95%CI 1.1, 1.9) at the patient level in a study of nine patients with radiographic signs of progression. At the joint level, presence of PDUS signs of inflammation predicted progression with an OR of 12 (95%CI 3.3, 44) in a study of 10 patients. GSUS scores were significantly higher in the group that progressed vs. the group that did not progress (mean 4.8 ± SD 2.3 vs. 3.2 ± 2.6), or they predicted radiographic progression with an OR of 1.92 (95% CI 0.49, 7.24).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	2 [No mentioned]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	2 [No mentioned]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:











Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. Some limitations in acceptable reference standard, relevant clinical information and withdrawals explained domains.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) could be different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the MRI for the diagnosis of early arthritis

Patients or population[1]:Adult patients with undifferentiated polyarthritis of the hand or wrist (40 to 57 years old).

Setting: All setting

New Test: MRI of the hand or wrist.

Reference Test: ACR 1987 revised criteria and/or clinical assessment by a rheumatologist.

Threshold[2,3]: Patients with high suspect of early RA.

Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[4] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[5].	Prevalence[4] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[5].		
ROC area for subgroup analysed by study characteristics			606 patients (11 studies)	
ROC for all included studies[6] 0.77 (0.63-0.90)	31 per 10,000 (25 to 36 per 10,000)	123 per 10,000 (101 to 144 per 10,000)		⊕○○○ Very low
ROC for highest quality assessment 0.80 (0.67-0.92)	32 per 10,000 (27 to 37 per 10,000)	128 per 10,000 (107 to 147 per 10,000)		
ROC area for subgroup analysed by clinicals characteristics				
ROC for MRI erosions 0.61 (0.46-0.76)	24 per 10,000 (18 to 30 per 10,000)	98 per 10,000 (74 to 122 per 10,000)		⊕○○○ Very low

ROC for patients with < six months of disease 0.81 (0.69 a 0.93)	32per 10,000 (28 to 37 per 10,000)	130per 10,000 (110 to 149 per 10,000)		
Overall, sensitivity and specificity of MRI findings varied broadly (range 20–100% for sensitivity and 0–100% for specificity), even for comparable MRI definitions of RA (i.e. symmetrical synovitis).				

Footnotes:

[1]Patients with characteristics, history, examination, or laboratory data suggesting an inflammatory arthritis, but without a specific diagnosis of rheumatic disorder.

[2] The authors considered whether or not the study obtained minimum core MRI sequences recommended by the recent OMERACT working group and/ or employed a validated MRI scoring method but, these were not a used such as threshold for the systematic review.

[3] There was marked variation among studies regarding the MRI classification criteria used to diagnose RA. Three studies used the OMERACT RAMRIS scoring system, but only one reported a specific cut-off for positivity and the remaining studies used the OMERACT definitions for synovitis, erosions and bone edema without reporting score cutoffs.

[4] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[5] RA: Rheumatoid Arthritis.

[6] Multiple MRI definition for RA

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	11 [No mentioned]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives	11	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	










False Positives	[No mentioned]						⊕○○○ Very low

<u>Expanations for Judgements:</u>

Study Limitations (Risk of Bias): The authors mentioned: "…There was considerable variability in methodological quality. Four studies met criteria for the minimum recommended MRI sequences, and blinding, handling of missing data and losses to follow up were adequately reported by four or fewer studies. Where reported, missing data was handled by exclusion. Given apparent heterogeneity of MRI diagnostic criteria and study designs, we chose to provide stratified data, rather than pool diverse studies.." The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. The author gave a risk of bias puntuation around 60% over 100%.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain.





Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the MRI for the prognostic of Early Arthritis				
Patients or population[1]:Adult patients with early arthritis of the hand, wrist or foot (20 to 83 years old). Setting: All setting New Test: MRI of the hand or wrist. Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria. Threshold[2,3]: Radiographic outcomes at 12 months or radiographic outcomes at ≥ 12 months or clinical status and functional ability and/or quality of life.				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[4] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[5].	Prevalence[4] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[5].		
ROC area for subgroup analysed by study characteristics				











ROC for all included studies 0.83[6] (0.72 a 0.94)	33per 10,000 (29 to 38 per 10,000)	133per 10,000 (115 to 1150 per 10,000)	710 patients (17 studies)	⊕○○○ Very low
ROC area for subgroup analysed by clinicals characteristics				
Limited to pronostic capability of baseline MRI erosions 0.84 (0.73 a 0.95)	34per 10,000 (29 to 38 per 10,000)	134per 10,000 (117 to 152 per 10,000)		⊕○○○ Very low
ROC for patients with < six months of disease 0.86 (0.76 a 0.96)	35per 10,000 (30 to 38 per 10,000)	138per 10,000 (122 to 154 per 10,000)		
Sensitivity and specificity of MRI findings to predict radiographic progression, defined as either new erosions or increased Sharp score, varied broadly (range 18–100% for sensitivity and 5.9–97% for specificity), even for comparable MRI findings, such as baseline MRI erosions (range 60–88.9% for sensitivity and 5.9–94% for specificity).				











Footnotes:

[1] "Early" RA was broadly defined as <60 months disease duration.

[2] For the prognosis studies, the primary outcome of interest was ability to predict radiographic outcomes (Sharp or Larsen scores) at 12 months. Secondary outcome measures included the same radiographic outcomes at ≥ 12 months as well as clinical status (measured by ACR20 and/or its components) and functional ability and/or quality of life (measured by HAQ score, SF-36 or other validated measure) at ≥ 12 months.

[3] The authors considered whether or not the study obtained minimum core MRI sequences recommended by the recent OMERACT working group and/ or employed a validated MRI scoring method but, these were not a used such as threshold for the systematic review.

[4] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[5] RA: Rheumatoid Arthritis.

[6] Lack of adjustment for disease severity and lack of uniform treatment.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	17 [7 RCT and 10 observational studies]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	17 [7 RCT and 10 observational studies]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The authors mentioned: "…There was marked variation in methodological quality among studies, with the percentage of adequately








addressed quality criteria ranging from 38% to 100%. Nine studies used uniform treatment administration over the course of the study, either as randomized clinical trials (seven) or with standardized treatment protocols…" AND "…Other methodological quality criteria varied across the included studies. While the included randomized clinical trials provided the highest quality assessments, they rarely provided adequate data regarding the prognostic capability of MRI findings within uniform treatment groups to predict radiographic or clinical outcomes…" The risk of bias was assessed using QUADAS domains combined with relevant criteria for assessment of clinical trials and observational studies.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) is different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the PET for the diagnosis of early arthritis





Patients or population:Adult patients with undifferentiated or inflamatory arthritis of the hand or foot. Setting: All setting New Test: PET (any kind of tracer). Reference Test: ACR 1987 revised criteria and/or clinical assessment by a rheumatologist. Threshold: Any inflammation sign.				
Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with less risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with highest risk for RA[2].		
Sensitivity: Non estimable			(11 studies)	
RA diagnostic	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		⊕○○○ Very low
Specificity: Non estimable				
RA diagnostic	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)	0 per 10,000 (0 to 0 per 10,000)		⊕○○○ Very low














Footnotes:

[1] Reumatol Clin. 2013;09:106-12. - Vol. 09 Núm.02 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.001

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

[3] PET images depicted locally increased F-FDG uptake in clinically inflamed wrist joints of RA patients. In addition, the semi-quantitative uptake of F-FDG (SUV) correlated with clinical evaluations like joint swelling (TUV= r=0.53, p=00.2 and RUV = r=0.74, p=1*10-6) (10). This association of SUV values of F-FDG with clinical findings in IA cohorts. Derived from these studies, sensitivity for detecting inflammatory arthritis, with clinical assessment as reference varied between 56 and 77%. F-FDG PET seems to be highly specific in the discrimination of arthritic joints from healthy joints. However, it cannot distinguish reliably between RA and OA.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	11 [No mentioned]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	11 [No mentioned]	Serious	Serious	Serious	Serious	No serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was not assessed. Unclear risk of bias.

Indirectness: The population of interest and baseline risk (pretest probability or prevalence) could be different form the ones studied in the identified body of evidence. The index test of interest is similar to the ones used in the identified body of evidence
















but the reference test threshold is not similar to the one used in the identified body of evidence.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. Some CI do not overlap and the inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Apparently not.

Performance of the synovial biopsy for the diagnostic and prognostic of adult with early arthritis
Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with 6 months of follow-up. Setting: All setting New Test: Synovial biopsy of an affected joint Comparison Test: Patients without joint problems (normal patients) or patients with a well defined rheumatic disease Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria Threshold[1]: ACPA staining, monoclonal antibody against epitope 12A (mAb 12A) and mAb against B cells, plasma cells, macrophages, and fibroblastlike synoviocytes.












Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[2] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[3].	Prevalence[2] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[3].		
Sensitivity[4]:0.53 (0.31 to 0.75)			19 patients (1 studies)	
True positives	12 to 30 per 10,000	50 to 120per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	10 to 28per 10,000	40 to 110per 10,000		
Specificity[4]: 0.97 (0.90 to 1.0)				
True negatives	36 to 40per 10,000	144 to 160per 10,000		⊕○○○ Very low
False positives	0 to 4per 10,000	0 to 16per 10,000		
*One study included 19 patients with definitive diagnostic of RA. Anticitrulline staining and mAb 12A combination (LR+ 17.7, LR– 0.48).				











Footnotes:

[1]Anticitrulline staining and mAb 12A combination.

[2] Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[3] RA: Rheumatoid Arthritis.

[4] In a later study other authors investigated local production of ACPA by comparing the concentration of the antibodies in paired samples of serum and synovial fluid. They found that anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are present in higher concentration in synovial fluid from RA patients compared to control patients, but the presence of ACPA in synovial tissue was not specific for RA. Data did not showed.

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives	1 [Cohort studies]	No serious	Very serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
False Negatives							
True Negatives	1 [Cohort studies]	No serious	Very serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
False Positives							

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to







the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. The CI do not overlap and the inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size.

Performance of the synovial biopsy for the diagnostic and prognostic of adult with early arthritis







Patients or population:Adults with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis with follow-up from 6 to 24 months.

Setting: All setting

New Test: Synovial biopsy of an affected joint

Comparison Test: Patients without joint problems (normal patients) or patients with a well defined rheumatic disease

Reference Test: RA defined by 1987 ACR or equivalent classification criteria

Threshold: Pattern of vascular morphology straight

Test result	Number of results per 10,000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Prevalence[1] 40 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].	Prevalence[1] 160 per 10,000: Which is typically seen in Latin America population with moderate risk for RA[2].		
Sensitivity[3] (Range):	0.47 to 0.77	0.47 to 0.77	21 patients (2 studies)	
True positives	19 to 31 per 10,000	75 to 123 per 10,000		⊕○○○ Very low
False negatives	9 to 21 per 10,000	37 to 85 per 10,000		
Specificity[3] (Range):	0.70 to 0.77	0.70 to 0.77		
True negatives	28 to 31 per 10,000	112 to 123 per 10,000		⊕○○○ Very low










False positives	9 to 12per 10,000	37 to 48per 10,000		

*One study included 2 patients with definitive diagnostic of RA, the sinovial biopsy with a straight pattern had a sensitivity and specificity for RA of 77% and 70% (LR+ 2.57, LR– 0.33), respectively. The other one included 19 patients with definitive diagnostig of RA, the sinovial biopsy with straight pattern showed a sensitivity of 47% and a specificity of 77% (LR+ 2.04, LR– 0.69).

Footnotes:

[1] Rev Colomb Reumatol. 2013;20:2-5.

[2] RA: Rheumatoid Arthritis.

[3] Because substantial heterogeneity between studies, the sensitivity and specificity did not were pooled. The data are presented using value range (minimun and maximun observed).

Quality of Evidence Assessment

Outcome	Number of Studies [Study Design]	Study Limitations (Risk of Bias)	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication Bias	Quality of Evidence
True Positives False Negatives	2 [Cohort studies]	No serious	Very serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low
True Negatives False Positives	2 [Cohort studies]	No serious	Very serious	Very serious	Very serious	Serious	⊕○○○ Very low

Expanations for Judgements:

Study Limitations (Risk of Bias): The risk of bias was assessed using QUADAS domains: Representative spectrum, acceptable reference standard, acceptable delay between

tests, partial verification avoided, differential verification avoid, incorporation avoid, reference standard results blinded, index test results blinded, relevant clinical information, uninterpretable results reported and withdrawals explained. According to the authors, the body of evidence do not show some limitations for the domains.

Indirectness: The population of interest is not similar to the ones used in the identified body of evidence. The index test is similar to the ones used in the identified body of evidence but the comparison of interest used is not similar to the interest. The reference test could presents some variations between included studies.

Inconsistency: The sensitivity and specificity using a visual inspection of effect estimates and their CI, showed substantial heterogeneity between results. The CI do not overlap and the inconsistency was not explain.

Imprecision: Some limitations about the number of participants in the studies (low baseline risk).

Publication Bias: Not explored, but the included studies showed significative outcomes with a small sample size.

PREGUNTA 4. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes Artritis Reumatoide categorizado por severidad y estadio de la enfermedad?

Pregunta: Retraso del inicio de la terapia (más de 4 meses) en pacientes con Artritis Reumatoide
Bibliografía: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Aug;62(8):1128-43. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002 Apr;46(4):894-8.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Retraso Terapía	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión (follow-up 2 years; assessed with: Criterios ACR modificados (exclusión fatiga y duración))												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	-	-	⊕⊕OO LOW	

[1] Estudio observacional producto de un ensayo clínico.Según calificación de los autores de la Revisión, el estudio tiene una moderada calidad por moderado riesgo en los factores confusores.

Pregunta: Tiempo de consulta al especialista menor a 12 semanas vs Tiempo de consulta igual o mayor a 12 semanas en Pacientes con Artritis Reumatoide Temprana
Bibliografía: van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tiempo de consulta menor a 12 semanas	Tiempo de consulta igual o mayor a 12 semanas.	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión (follow-up 6 years; assessed with: Progresión Radiográfica)												
1	observational studies	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	Tasa de progresión 1.34 (0 to 0)[2]	-	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] Sesgo en la selección del resultado reportado: Reportaron como progresión los hallazgos del componente radiológico, pero no reportaron los hallazgos utilizando el componente clínico

[2] Tasa de progresión estimada mediante modelos de regresión logística.

Pregunta: Should Clínicas de Excelencia en Artritis Reumatoide Temprana be used in Pacientes con Artritis Reumatoide Temprana?

Settings: Pacientes mayores de 16 años son diagnóstico previo de condición de artrtiis en el momento de su inclusión a los estudios.

Bibliography: Govoni M, Scire CA, Manara M, Malavolta N, Mancarella L, Sandri G, et al. Does early arthritis clinic organisation improve outcomes? What evidence is there? A systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(3):443-51. Epub 2013/02/19.

Descalzo MA, Carbonell J, Gonzalez-Alvaro I, Sanmarti R, Balsa A, Hernandez-Barrera V, et al. Effectiveness of a clinical practice intervention in early rheumatoid arthritis.Arthritis care & research.2012;64(3):321-30.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clínicas de Excelencia en Artritis Reumatoide Temprana	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la enfermedad (follow-up 2 years; measured with: DAS28; Better indicated by lower values)												





1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	447	161	-	Coeficiente 0.24 lower (0.39 to 0.08 lower)	⊕⊕OO LOW	
Progresión radiográfica (follow-up 2 years; measured with: Puntaje Sharp/van der Heijde; Better indicated by lower values)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	97[2]	107[2]	-	Coeficiente 0.05 lower (0.09 to 0.01 lower)	⊕⊕OO LOW	

[1] Estudio observacional con control histórico. Pese a que realizan un análisis multivariado, no realizan ajuste del modelo por otras variables pronóstico: por ejemplo, epitope compartido y anticuerpos anticitrulina.

[2] Pacientes con evaluación radiográfica

Author(s): MTV

Date: 2014-03-04

Question: Should Control estrecho y sostenido vs Control rutinario be used for Artritis Reumatoide Temprana?

Settings: Instituciones Académicas de Glasgow, Reino Unido

Bibliography: Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2010;37(7):1411-5. Epub 2010/05/04. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9430):263-9. Epub 2004/07/21.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Control estrecho y sostenido	Control rutinario	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la enfermedad (follow-up 1 years; measured with: DAS28; Better indicated by lower values)												







1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	53	50	-	MD 1.6 higher (1.1 to 2.1 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Progresión radiográfica (follow-up 1 years; measured with: Puntaje total de Sharp; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	53	50	-	mean 0 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	
Eventos Adversos (follow-up 1 years; assessed with: Efectos tóxicos relacionados con los medicamentos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/55 (58.2%)	42/55 (76.4%)	-	764 fewer per 1000 (from 764 fewer to 764 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		

[1] Reporte de los autores indica riesgo de sesgo por cointervenciones no controladas. Adicionalmente presenta ausencia de cegamiento de las intervenciones.

Author(s): MTV

Date: 2014-03-06

Question: Should Estrategia intensiva vs Estrategia de control convencional be used in Pacientes con Artritis Temprana (menos de 1 año de duración)?

Settings: Utrecht - Paises Bajos

Bibliography: Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2010;37(7):1411-5. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1443-9.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance





No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Estrategia intensiva	Estrategia de control convencional	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión de la enfermedad (follow-up 2 years; assessed with: Mejoría de criterios clínicos y paraclínicos por al menos 3 meses)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[2]	none	76/151 (50.3%)	55/148 (37.2%)	-	372 fewer per 1000 (from 372 fewer to 372 fewer)[3]	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		
Tiempo de remisión (follow-up 2 years; measured with: Duración del tiempo de remisión total; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	151	148	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)[4]	⊕⊕⊕O MODERATE	
Eventos Adversos (follow-up 2 years; assessed with: Cualquier evento adverso)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	142/151 (94%)[5]	129/148 (87.2%)	-[6]	872 fewer per 1000 (from 872 fewer to 872 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		

[1] Reporte de los autores indica riesgo de sesgo por cointervenciones no controladas. Adicionalmente presenta ausencia de cegamiento delas intervenciones y pérdidas al seguimiento"no aceptables"

[2] Determinación de tamaño de muestra necesario para detectar las diferencias reportadas: 38

[3] p=0.029













[4] Grupo intervención: promedio: 10.4 (IC 95%: 9.1 a 11.7) Grupo convencional promedio: 14.3 (IC 95%: 12.6 a 16.1) p menor a 0.001

[5] Frecuencias absolutas determinadas con el reporte: Grupo intervención 94%, Grupo Control: 87%

[6] OR Pacientes con EA: 2.3 IC 95%: 1.02 a 5.3 OR Pérdidas por eventos Adversos: 1.8 IC 95%: 0.8 a 4.0. (Fuente: Visser 2009)

Author(s): MTV
Date: 2014-03-06
Question: Should Control Sistemático vs Cuidado Rutinario be used in Artritis Reumatoide Establecida?
Settings: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Artritis Reumatoide
Bibliography: Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2010;37(7):1411-5. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2005 Sep;64(9):1294-8

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Control Sistemático	Cuidado Rutinario	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la enfermedad (follow-up 24 weeks; assessed with: DAS28 menor a 3.2)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[1]	none	19/61 (31.1%)	13/81 (16%)	-	160 fewer per 1000 (from 160 fewer to 160 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		
Eventos Adversos												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		
								0%		-		











[1] Estimaciones realizadas en una submuestra que tenía el poder para detectar diferencias, de acuerdo a lo reportado por los autores.

Question: Sexo Femenino be used para Remisión en Artritis Reumatoide?
Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con DAS28 promedio de 6.7
Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43. Epub 2010/03/18.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sexo Femenino	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (follow-up 6 months; assessed with: DAS28)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.6 (0.4 to 0.9)[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Calificado por los autores como bajo riesgo de sesgos
[2] Total población 2879 pacientes. Resultadobtenidos de modelo ajustado por - edad, hábito de fumar, la presencia de comorbilidades, Factor Reumatoide y uso previo de Metotrexate o esteroides.

Question: Should Edad mayor o igual a 53 años be used for Remisión en Artritis Reumatoide?
Settings: Artritis Reumatoide Establecida, DAS28 >5.9
Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care &research. 2010;62(8):1128-43. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. The Journal of rheumatology. 2007;34(8):1670-3.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance











No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Edad mayor o igual a 53 años	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (follow-up mean 6 months; assessed with: DAS28)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.6 (0.4 to 0.9)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		

[1] Calificado como moderado riesgo de sesgo por los autores

[2] Total población 591 pacientes. Datos ajustados por sexo, HAQ y Factor Reumatoide

Question: Should Edad mayor o igual a 40 años be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con promedio DAS28 de 6

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care &research. 2010;62(8):1128-43. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Saez I, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. Arthritis Rheum. 2008;59(1):32-41.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Edad mayor o igual a 40 años	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (follow-up 3 years; assessed with: DAS28)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	HR 0.779 (0.701 to 0.865)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		







[1] Calificado como moderado riesgo de sesgo por los autores

[2] Total población1257. Comparación de múltiples estratos. Para la población de interés, se toma el subgrupo de 40 - 65 años.

Question: Should Hábito de Fumar be used for Remisión en Artritis Reumatoide Establecida?

Settings: Actividad de la enfermedad DAS28: 6.7

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP, British Society for Rheumatology Biologics R. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford, England). 2006;45(12):1558-65.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hábito de Fumar	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en artritis reumatoide (follow-up 12 months)												
2	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 1.1 (0.8 to 1.4)[2]	-		
								0%		-		

[1] Calificaciones de riesgo de sesgo realizadas por los autores de baja a moderada

[2] Total población: 2879. Modelo ajustado por edad,sexo, la presencia de comorbilidades, Factor Reumatoide, DAS28, HAQ, y uso previo de Metotrexate o AINES y número de DMARs previos

Question: Should Hábito de Fumar be used for Remisión en Artritis Reumatoide Temprana?

Settings: Promedio de Actividad de la enfermedad DAS28 de 6.7

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43. Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B, Group BS. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis. 2007;66(1):46-52

Quality assessment		Effect		







							No of patients					
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hábito de Fumar	Control	Relative (95% CI)	Absolute	Quality	Importance
Remisión de la enfermedad (follow-up 18-60 months)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.623 (0.408 to 0.951)[3]	-	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] Calificado como bajo riesgo de sesgo por los autores de la revisión

[2] Dirección y significancia del estimador diferente comparado con la evaluación de este en pacientes con AR establecida.

[3] Total pacientes: 608. Ajustado por sexo, Factor Reumatoide, Anticritulinas, DAS28, HAQ y duración de la enfermedad.

Question: Should Presencia de comorbilidades be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con Actividad de la Enfermedad Promedio DAS28 de 6

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Presencia de comorbilidades	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (follow-up 5 years; assessed with: DAS28)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.9 (0.8 to 0.9)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		

[1] Calificación de riesgo de sesgo por los autores indica modeado

[2] Estudio en 1257 pacientes. Datos de análisis bivariado ajustado por: por Sexo, edad, DAS28, HAQ, factor reumatoide, hábito de fumar, duración de la enfermedad, uso concomitante de FARMEs y esteroides, historia de fallo terapéutico a los FARMEs, uso previo de biológicos y tiempo para alcanzar la remisión.










Question: Should DAS28 inicial mayor a 5.1 be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con promedio DAS28 de 6

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DAS28 inicial mayor a 5.1	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (assessed with: DAS28)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	HR 0.504 (0.459 to 0.553)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
								4%		20 fewer per 1000 (from 18 fewer to 21 fewer)		

[1] Calificación de riesgo de sesgo por los autores como moderado

[2] Estudio en 1257 pacientes. Datos de análisis bivariado ajustado por: por sexo, edad, comorbilidades, Factor Reumatoide, hábito de fumar, duración de la enfermedad, uso concomitante de FARMEs y esteroides, historia de fallo previo a los FARMEs, tiempo para remisión y HAQ. Se considera grupo de DAS28 entre 5.1 hasta 7

Question: Should DAS44 de base menor a 4 be used for Remisión en Artriris Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide temprana con Actividad promedio de la enfermedad (DAS44) de 4.1

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance





No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DAS44 de base menor a 4	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (follow-up 5 years; assessed with: DAS44)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 3.2 (1.6 to 6.5)[2]	-		
								0%		-		

[1] Calificación de riesgo de sesgos realzado por los autoes: moderado.

[2] Estudio realizado en 134 pacientes. Resultados de OR ajustado por - por puntaje Sharp<4, rigidez matutina <60 minutos,y proteina C reactiva <14.5mg/l.

Question: Should Indice de Ritchie menor a 17 be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide temprana con Actividad promedio de la enfermedad (DAS44) de 4.1

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Indice de Ritchie menor a 17	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (follow-up 5 years; assessed with: DAS44)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 2.29 (1.1 to 4.6)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		

[1] Calificación de riesgo de sesgo de los autores: moderado

[2] Estudio realizado en 134 pacientes. Resultados del estimador del efecto al ajustarlo por HAQ, puntaje de Sharp inicial <4, rigidez matutina, y valor de de proteina C reactiva <14.5mg/l.







Question: Should Dolor be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dolor	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión en Artritis Reumatoide (assessed with: Criterios propios[1])												
1	observational studies	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	Coeficiente beta 0.98 (0.97 to 0.99)[3]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		

[1] Rigidez matutina menor a 15 minutos, dolor menor a 10 minutos, indice de articulaciones menor o igual a 10, eritrosedimentación mnor a 20mm/hora

[2] Calificación de riesgo de sesgo realizada por los autores: moderada.

[3] Estudio realizado en 425 pacientes. Estimador ajustado por compromiso articular (joint score), factor reumatoide y adecuada respuesta al tratamiento en los primeros 6 meses.

Question: Should HAQ>1 be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con actividad de la enfermedad promedio (DAS28) de 6

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	HAQ>1	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 3 years)												
1						none	-	-		-		





	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision			0%	HR 0.739 (0.659 to 0.829)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
Remisión en Artritis Reumatoide (follow-up 3 years; assessed with: Remisión)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	- 0%	HR 0.870 (0.778 to 0.974)[3]	- -	⊕⊕OO LOW	

[1] Calificación de riesgo de sesgo por los autores como moderado

[2] Estudio realizado en 1257 pacientes. El estrato del cual sale el estimador es para valores entre 1.5 a 2 y se encuentra ajustado por sexo, duración de la enfermedad, DAS, histuria previa de uso de FARMEs y AINES, Proteina C reactiva y uso de prednisolona.

[3] Estudio realizado en 1257 pacientes. El estrato del cual sale el estimador es para valores entre 1 a 1.5 y se encuentra ajustado por sexo, duración de la enfermedad, DAS, histuria previa de uso de FARMEs y AINES, Proteina C reactiva y uso de prednisolona.

Question: Should HAQ>1.3 be used for Remisión en Artritis Reumatoide Establecida?
Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con promedio de Actividad de la enfermedad (DAS28) de 2.9
Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**HAQ>1.3**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Remisión de la enfermedad (follow-up 6 months)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	- 0%	OR 0.6 (0.4 to 0.8)[2]	- -	⊕⊕OO LOW	











[1] Calificado como moderado riesgo de sesgo por los autores

[2] Estudio realizado en 591 pacientes. OR ajustado por Edad, sexo y Factor Reumatoide.

Question: Should Factor Reumatoide be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Factor Reumatoide**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 0 - 5 years[1])												
1	observational studies	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	- 0%	OR 0.5 (0.3 to 0.8)[3]	- -	⊕⊕OO LOW	
Remisión de la Enfermedad (follow-up 2 years)												
1	observational studies	serious[4]	serious[5]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	- 0%	-[6]	- -	⊕OOO VERY LOW	
Remisión de la enfermedad (follow-up 18-60 months)												
1	observational studies[7]	no serious risk of bias[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	- 0%	OR 0.470 (0.291 to 0.759)[9]	- -	⊕⊕OO LOW	
Remisión de la enfermedad (follow-up 6 months)												
1	observational studies	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	- 0%	OR 0.6 (0.4 to 0.96)[10]	- -	⊕⊕OO LOW	














[1] Remisión en cualquier momento del seguimiento

[2] Autores de la revisión lo calificaron con moderado riesgo de sesgo.

[3] Estudio realizado en 400 pacientes con Artritis Reumatide Establecida con promedio de la Actividad de la Enfermedad (Indice Articular de Ritchie) de 6 en grupo de 18 a 65 años. El estimador se encuentra ajustado por Edad de inicio, HLA-DR1, HLA-DR4, mialgia, reactantes de fase aguda, anemia, peso corporal.

[4] Autores de la revisión lo calificaron como alto riesgo de sesgo (limitaciones en la participación de los pacientes en el estudio y sesgo de desgaste)

[5] Único estudio del grupo que reporta no asociación, Los demás 4 estudios reportan causalidad a favor del Factor Reumatoide como mal factor pronóstico

[6] Estudio realizado con 167 pacientes con Artritis Reumatoide no especificada con actividad de la enfermedad promedio (DAS44) de 1. Reportan no asociación sinvalores, ajustada por uso de FARMEs y Epítope compartido,

[7] Pacientes con Artritis Reumatide Temprana. Actividad promedio de la enfermedad de 5.3

[8] Autores calificaron la calidad como bajo riesgo de sesgo

[9] Estudio realizado en 608 pacientes con Artritis Reumatoide Temprana con promedio de Actividad de la Enfermedad (DAS28) de 5.3. Estimador ajustado por Sexo, duración de la enfermedad, DAS28 y HAQ.

[10] Estudio realizado en 591 pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con promedio de actividad de la enfermedad (DAS28) de 5.9. Estimador ajustado por Edad, Sexo y HAQ.

Question: Should Factor Reumatoide Negativo be used for Remisión en Artritis Reumatoide
Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide no especificada
Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Factor Reumatoide Negativo**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Remisión de la enfermedad (follow-up 4 years)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	Coeficiente beta 1.63 (1.2 to 2.3)[3]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		

[1] Pacientes con AR no especificada. Ni actividad de la enfermedad

[2] Autores de la revisión lo calificaron con moderado riesgo de sesgo.











[3] Estudio realizado en 425 pacientes sin especificación de estadío o actividad de la enfermedad. Coeficiente ajustado por Compromiso articular (joint score), dolor, adecuada respuesta el tratamiento en los primeros 6 meses

Question: Should Anticuerpos Anticitrulina be used for Remisión en Artritis Reumatoide ?
Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide temprana con pr
Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anticuerpos Anticitrulina	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión de la enfermedad (follow-up 24 months)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.6 (0.5 to 0.9)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		

[1] Autores calificaron la calidad como bajo riesgo de sesgo
[2] Estudio realizado en 608 pacientes con Artritis Reumatoide Temprana con promedio de Actividad de la Enfermedad (DAS28) de 5.3. Estimador ajustado por Sexo, duración de la enfermedad, DAS28 y HAQ.

Question: Should Proteina C reactiva >20mg/l be used for Remisión en Artritis Reumatoide?
Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con actividad de la enfermedad promedio (DAS28) de 6
Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Proteina C reavtiv	Control	Relative	Absolute		











							a >20mg/l		(95% CI)			
Remisión de la Enfermedad (follow-up 3 years)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	HR 0.8 (0.8 to 0.9)[2]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		

[1] Calificación de riesgo de sesgo por los autores como moderado

[2]Estudio realizado en 1257 pacientes. El estimador se encuentra ajustado por sexo, edad, comorbilidades, DAS. HAQ, Factor Reumatoide, Hábito de Fumar, duración de la enfermedad, uso concomitante de FARMEs y esteroides, historia previa de fallo a FARMEs, uso previo de biologicos, y tiempo de remisión.

Question: Should Epítope compartido (DRB1*04, DRB1*13, DQB1) be used for Remisión en Artritis Reumatoide?
Settings: Artritis Reumatoide no especificada con actividad de la enfermedad promedio (DAS44) de 1
Bibliography: Gorman JD, Lum RF. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2004 Feb; 50(2): 400-12.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Epítope compartido (DRB1*04, DRB1*13, DQB1)**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 2 years)												
1	observational studies	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	-[2]	-	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] Autores de la revisión lo calificaron como alto riesgo de sesgo (limitaciones en la participación de los pacientes en el estudio y sesgo de desgaste)

[2] Estudio realizado con 167 pacientes con Artritis Reumatoide no especificada con actividad de la enfermedad promedio (DAS44) de 1. Reportan no asociación sin valores, ajustada por uso de FARMEs y Factor Reumatoide,







Question: Should Puntaje de Sharp inicial <4 be used for Remisión en Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide temprana con Actividad promedio de la enfermedad (DAS44) de 4.1

Bibliography: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Arthritis care & research. 2010;62(8):1128-43.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Puntaje de Sharp inicial <4**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Remisión de la enfermedad (follow-up 5 years; assessed with: DAS44)												
1	observational studies	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	- 0%	OR 2.9 (1.2 to 7)[2]	- -	⊕⊕OO LOW	

[1] Calificación de riesgo de sesgo de los autores: moderado

[2] Estudio realizado en 134 pacientes. Resultados del estimador del efecto al ajustarlo por DAS44, HAQ <1.25, y puntaje de Ritchie

Pregunta: Suplementación de Ácido Fólico o Ácido Folínico vs Placebo en Pacientes con Artritis Reumatoide en Terapia con Metotrexate

Bibliografía: Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis.Cochrane Database Syst Rev.5:CD000951.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Suplementación de Ácido Fólico o Ácido Folínico**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		





Toxicidad (follow-up 8-52 weeks; assessed with: Toxicidad hepática medida por transaminasas)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/342 (7.9%)	66/209 (31.6%)	RR 0.23 (0.15 to 0.34)	243 fewer per 1000 (from 208 more to 268 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								18.75 %		144 fewer per 1000 (from 124 fewer to 159 fewer)		
								22.91 %		176 fewer per 1000 (from 151 fewer to 195 fewer)		
Eventos Adversos (follow-up 24-52 weeks; assessed with: Neutropenia)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	8/290 (2.8%)	3/153 (2%)	RR 1.55 (0.4 to 5.91)	11 more per 1000 (from 12 fewer to 96 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		
Pérdidas al seguimiento (follow-up 8-52 weeks; assessed with: total abandonos)												
6	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/385 (13.2%)	82/255 (32.2%)	RR 0.39 (0.28	196 fewer per 1000	⊕⊕⊕⊕ HIGH	











		risk of bias							to 0.53)	(from 151 fewer to 232 fewer)		
								11.11 %		68 fewer per 1000 (from 52 fewer to 80 fewer)		
								35.41 %		216 fewer per 1000 (from 166 fewer to 255 fewer)		
Sinovitis (follow-up 8-52 weeks; measured with: Articulaciones inflamadas; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	75	67	-	SMD 0.05 higher (0.28 lower to 0.38 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] Poca frecuencia de casos, bajo tamaño de muestra, intervalo de confianza amplio

[2]intervalo de confianza del estimador agrupado pasa por el valor nulo.

Date: 2014-02-27

Question: Should Corticoides +AINES+FARMES vs AINES+FARMES be used in Pacientes con Artritis Reumatoide?

Population: Pacientes con Artritis Reumatoide

Bibliography: Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD006356.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	












No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Corticoides+AINES+FARMES	AINES+FARMES	Relative (95% CI)	Absolute		Importance
Erosiones Radiográficas (follow-up 2 years; measured with: Erosiones; Better indicated by lower values)												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	442	447	-	SMD 0.37 lower (0.54 to 0.2 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] No hay evaluación de riesgo de sesgos de reporte de resultados, medición de los desenlaces y otros riesgos de sesgos.

Question: Should Corticoides orales a bajas dosis+AINES+FARME vs AINES+FARME be used in Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide

Bibliography: Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD006356.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Corticoides orales a bajas dosis+AINES+FARME	AINES+FARME	Relative (95% CI)	Absolute		
Erosiones Radiográficas (follow-up 2 years; measured with: Erosiones Radiográficas; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	226	247	-	SMD 0.48 lower (0.66 to 0.3 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] No evaluación de riesgo de sesgos de reporte de resultados, medición de los desenlaces y otros riesgos de sesgos.











Question: Should Uso de corticoides orales vs Uso de corticoides orales + Corticoide intravenoso el primer día be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Adultos con Artritis Reumatoide temprana (menos de 2 años de duración)

Bibliography: Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):510-5.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Uso de corticoides orales	Uso de corticoides orales + Corticoide intravenoso el primer día	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: Remisión bajo criterios EULAR)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	-[4]	-	-[5]	-	⊕⊕OO LOW	
								0%[6]		-		

[1] Estudo open-label, calificado por los autores como alto riesgo de sesgo

[2] Actualización de Revisión Sistemática que incluye 5 nuevos estudios, los cuales, por heterogeneidad de las intervenciones y en la medición de desenlaces, no son evaluados mediante técnicas de meta-anállisis.

[3] Se hace cálculo de tamaño muestral con proporciones obtenidas. N mínimo= 87

[4] Información no brindada por la Revisión, Propoción de remisión: Glucocorticoide oral 37.5% control: 11.4% p= 0.012

[5] Información no provista.

[6] Información no brindada por la Revisión, Propoción de remisión Glucocorticoide oral + Corticoide IV en el primer día : 29.4% control: 11.4% p= 0.133

Question: Should Metotrexate en terapia combinada con otro FARME vs Metotrexate en Monoterapia be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatode <1 año sin tratamiento previo (naive)

Bibliography: Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. (4):CD008495.







Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Metotrexate en terapia combinada con otro FARME	Metotrexate en Monoterapia	Relative (95% CI)	Absolute		
Abandono del tratamiento (follow-up 12-24 months; assessed with: Abandono por falta de eficacia)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	15/211 (7.1%)	17/194 (8.8%)	RR 0.63 (0.34 to 1.17)	32 fewer per 1000 (from 58 fewer to 15 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
								8.57%		32 fewer per 1000 (from 57 fewer to 15 more)		
Respuesta al Tratamiento (follow-up 12-24 months; assessed with: ACR50)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	32/72 (44.4%)	16/55 (29.1%)	RR 1.76 (0.64 to 4.85)	221 more per 1000 (from 105 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL





								12.5%		95 more per 1000 (from 45 fewer to 481 more)		
								41.93%		319 more per 1000 (from 151 fewer to 1000 more)		
Remisión de la enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: Remisiónsegún ACR)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	28/80 (35%)	22/80 (27.5%)	RR 1.27 (0.8 to 2.03)	74 more per 1000 (from 55 fewer to 283 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		
Remisión enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: EULAR)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	34/80 (42.5%)	27/80 (33.8%)	RR 1.26 (0.84 to 1.88)	88 more per 1000 (from 54 fewer to 297 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Eventos Adversos (assessed with: Abandono del tratamiento por Eventos Adversos)												
6	randomised trials	no seriou			serious[3]	none	41/291 (14.1%)	22/274 (8%)	RR 1.72	58 more		CRITICAL











		s risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness					(1.04 to 2.83)	per 1000 (from 3 more to 147 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	
								6.45%		46 more per 1000 (from 3 more to 118 more)		
								8.75%		63 more per 1000 (from 3 more to 160 more)		
Calidad de Vida (measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	71	70	-	MD 0.10 higher (0.09 to 0.11 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad (follow-up 12 months; measured with: Puntaje de Sharp; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28	30	-	MD 3.15 lower (5.85 to 0.45 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Reducción de la actividad de la enfermedad (measured with: DAS[7]; range of scores: -030--0.39; Better indicated by lower values)												















2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[8]	none	104	104	-	MD 0.32 lower (0.77 lower to 0.12 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Dos estudios con estimador de asociación en diferente sentido de los otros.

[2] Estimador de Resumen cruza por valor críticos y no es estadísticamente significativo

[3] Intervalo de confianza cruza poruno de los valores críticos

[4] Uno de los estudios con limitaciones en el ocultamiento y en cegamiento. El otro estudio con bajo riesgo de sesgo.

[5] Intervalos de confianza amplios no significativos, bajos tamaños de muestra

[6] Inconvenientes con el cegamiento. El cegamiento fue para administrar el medicamento y no para la medición de desenlaces

[7] No especificada escala (DAS28 o DAS44)

[8] Pese a que los estimadores no son significativos, se considera un intervalo estrecho

Author(s): MTV

Date: 2014-05-22

Question: Should Inicio terapia combinada de FARMEs sintéticos con prednisolona a altas dosis vs Inicio terapia combinada con Infliximab be used for Artritis Reumatoide temprana?[1]

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide <2 años

Bibliography: Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(11):3381-90.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Inicio terapia combinada con prednisolona a altas dosis**	**Inicio terapia combinada con Infliximab**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Mejoría en el desempeño diario o la función física (follow-up 0-12 months; measured with: D-HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	133[3]	v128[4]	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL













Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad (measured with: puntaje de Sharp/van der Heijde; Better indicated by lower values)											
1	randomised trials	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	133[6]	128[7]	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)[8]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Eventos Adversos (assessed with: Al menos un evento adverso)											
1	randomised trials	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	49/133 (36.8%)	50/128 (39.1%)	RR 0.95 (0.70 to 1.30)[10]	20 fewer per 1000 (from 117 fewer to 117 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] FARMEs: Metotrexate, Sulfazalasina, Hidroxicloroquina, Prednisolona. En caso de fallo, Metotrexate + Infliximab
[2] Otras fuentes de sesgo: Posiblemente, presencia de sesgo de cointervenciones, debido a que los esquemas, en caso de fallo terapéutico, emplearon el esquema de uno de los brazos de tratamiento. Diferencias entre la administración de corticoides intrarticulares. Ausencia de reporte cuantitativo de desenlaces secundarios relacionados con efectividad.
[3] Modificación del efecto promedio ± desviación estándar: 0.5 ± 0.5
[4] Modificación del efecto promedio ± desviación estándar: 0.5 ± 0.5
[5] No reportado. En párrafo mecionan que las comparaciones no fueron significativas, salvo que hayan sido especificadas.
[6] Modificación del efecto total (ecala 0-488) ± desviación estándar:1.0 (0.0 - 2.5)/2.0 ± 3.6
[7] Modificación del efecto total (ecala 0-488) ± desviación estándar:0.5 (0.0 - 2.3)/1.3 ± 4.0
[8] Valores de diferencias y significancias no reportados para esta comparación.
[9] Intervalo de confianza estimado cruza por valores +-25%
[10] Riesgo Relativo estimado con datos provistos por el reporte. Comparación de EA's en los 4 grupos: p =0.438 para eventos serios p=0.367 para número de pacientes que presentaron al menos un evento adverso. No brindan más valores de p

Author(s): MTV

Date: 2014-04-22

Question: Should Etanercetp + Metotrexate vs Metotrexate + Placebo be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes entre 18-80 años FARME naive, con diagnóstico de Artrtis Inflamatoria

Bibliography: Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, Gough A,Quinn M, Reece R, Cox SR, Buch MH, van der Heijde DM, Emery P. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. Ann Rheum Dis. 2014 Mar 13.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercetp + Metotrexate	Metotrexate + Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Remisión de la enfermedad (follow-up 78 weeks; assessed with: ACR 2010 (SDAI menor o igual a 3.3))												














1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	22/55 (40%)	21/55 (38.2%)	OR 1.08 (0.45 to 2.59)	18 more per 1000 (from 164 fewer to 234 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Actividad de la enfermedad (follow-up 78 weeks; measured with: DAS44 - CRP; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	55	55	-	MD 0.05 higher (0.34 lower to 0.44 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up 78 weeks; measured with: HAQ-DI; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	55	55	-	MD 0.04 higher (0.17 lower to 0.26 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 78 weeks; assessed with: Eventos adversos serios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	no serious imprecision	none	16/100 (16%)[3]	3/100 (3%)[3]	HR 4 (1.29 to 16.44)[4]	85 more per 1000 (from 9 more to 364 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

[1] Pacientes con artritis inflamatoria

[2] Bajo tamaño de muestra. Intervalo cruza por +-25%











[3] Pacientes-año

[4] Calculado con información publicada. No reportado por el estudio.

Author(s): MTV

Date: 2014-03-27

Question: Should Metotrexate 12.5 - 20 mg/semana vs Placebo be used for el tratamiento d elos pacientes con Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida con fallo previo a Penicilamina o a oro

Bibliography: Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094-9.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Metotrexate 12.5 - 20 mg/semana	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 16 weeks; measured with: Articulaciones con dolor; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	0[3]	-	-	Tamaño del efecto 1.08 higher (0.35 to 1.81 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 16 weeks[3]; measured with: Estado Global[3]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[4]	no serious imprecision	none	0[3]	-	-	Estimador del efecto 1.58 higher (0.8 to 2.37	⊕⊕OO LOW	











										higher)[3]		
Eventos Adversos (assessed with: Pacientes con Evento Adverso)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[3]	-	Not estimable[5]	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] No reporte de resultados de evaluación de riesgo de sesgos, pese a ser reportado en los métodos de la revisión.

[2] No reporte de otras pruebas que permitan medir mejor el desenlace.

[3] No reportado / No especificado

[4] No especificación de cómo fueron medidos los desenlaces y si aplican a los desenlaces de interés del grupo desarrollador de la guía

[5] OR para pérdidas por eventos adversos: 0.9 (IC 95%: 0.1 a 16.4)

Author(s): MTV

Date: 2014-03-27

Question: Should Metotrexate intramuscular en dosis escalonada desde 15mg/semana hasta 45mg/semana vs Metotrexate intramuscular en dosis inicial de 15mg, escalonada con placebo be used for el tratamiento de los apcientes con Artritris Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide con Fallo Terapéutico de esquema oral de Metotrexate oral de dosis de 15-20 mg/semana

Bibliography: Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094-9.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metotrexate intramuscular en dosis escalonada desde 15mg/semana hasta 45mg/semana**	**Metotrexate intramuscular en dosis inicial de 15mg, escalonada con placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		







Actividad de la Enfermedad - not reported[1]												
1	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 22 weeks; assessed with: Pérdidas por eventos Adversos)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	None	-[4]	- 0%[4]	OR 1 (0.1 to 16.9)	- -	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Respuesta en ambos grupos de ACR del 4%, no brindan más información

[2] No reporte de resultados de evaluación de riesgo de sesgos, pese a ser reportado en los métodos de la revisión.

[3] intervalo de confianza amplio no significativo, que cruza por intervalos críticiso y sin información disponible para poder determinar OIS

[4] No reportado

Author(s): MTV

Date: 2014-03-27

Question: Should Metotrexate subcutáneo 15mg/semana vs Metotrexate vía oral 15mg/semana be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?[1,2]

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide sin exposición previa a Metotrexate

Bibliography: Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094-9.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metotrexate subcutáneo 15mg/semana**	**Metotrexate vía oral 15mg/semana**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la enfermedad (follow-up 24 weeks; assessed with: ACR70)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[4]	none	-[5]	- 0%	OR 1.4 (0.9 to 2.1)[6]	- -	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 24 weeks; assessed with: Pacientes con evento adverso)												
1						none	-[5]	-		-		

	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[4]			0%	OR 1.2 (0.8 to 1.9)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Con incremento a 20mg/semana si no había respuesta adecuada (ACR) a las 16 semanas

[2] Con modificación a 15mg/semana subcutáneo si no había respuesta adecuada (ACR20) a las 16 semanas

[3] No reporte de resultados de evaluación de riesgo de sesgos, pese a ser reportado en los métodos de la revisión.

[4] Pese a que el intervalo es amplio y no sifgnificativo, se hace cálculo de n con base en las proporciones reportadas para ACR20, encontrándo que el estudio tenís poder para detectar diferencias. (n requeriso= 62)

[5] No reportado

[6] No brindan información sobre frecuencias relativas.

Author(s): MTV

Date: 2014-03-28

Question: Should Metotrexate 10 mg/ semana vs Metotrexate 5mg dos veces semanal be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con artritis reumatoide no especificada

Bibliography: Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094-9.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metotrexate 10 mg/ semana**	**Metotrexate 5mg dos veces semanal**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectividad - not reported[1]												
1	-	-[2]	-	-	-[3]	none	-	-	-	-	⊕⊕O O LOW	CRITICAL[4]
Eventos Adversos (assessed with: Hepatotoxicidad)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	-[6]	-	Not estimable	-	⊕⊕O O LOW	CRITICAL

[1] Reporte global del tamaño del efecto: Rango administración dos veces por semana:1.03 a 1.99 Una vez por semana: 0.88 a 1.95, no reporte de significancia estadística ni detalles del estimador.

[2] No reporte de resultados de evaluación de riesgo de sesgos, pese a ser reportado en los métodos de la revisión.

[3] No es posible determinarlo con la información brindada en el reporte.

[4] Calificado de acuerdo a actividad de la enfermedad. Los autores de la revisión reportan como tamaño del efecto los desenlaces de Articulaciones Inflamadas, articulaciones con dolor, Eritrosedimentación y HAQ

[5] intervalo de confianza amplio no significativo, que cruza por intervalos críticiso y sin información disponible para poder determinar OIS

[6] No especificado

Author(s): MTV

Date: 2014-03-28

Question: Should Metotrexate una vez a la semana vs Metotrexate intercalado semanalmente be used for el tratamiento de los apcientes con Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Estable o en Remisión

Bibliography: Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094-9.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metotrexate una vez a la semana**	**Metotrexate cada dos semanas**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Remisión de la enfermedad (assessed with: Criterio no especificado)												
1	randomised trials[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[4]	-	Not estimable[5]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Abandono del tratamiento (assessed with: Abandonos (flares))												
1	randomised trials[6]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	none	-[4]	-	Not estimable[8]	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Dosis de Metotrexate: 7mg

[2] No reporte de resultados de evaluación de riesgo de sesgos, pese a ser reportado en los métodos de la revisión.

[3] intervalo de confianza amplio no significativo, que cruza por intervalos críticiso y sin información disponible para poder determinar OIS

[4] No especificado

[5] Rango de estimador del efecto para SJC, TJC, VAS, HAQ: Terapia una vez a la semana: -0.40; 0.56. Terapia intercalada semanal: -0.40; 0.26

[6] Dosis de Metotrexate: 15mg

[7] No es posible determinar imprecisión con la información brindada en el reporte.

[8] Mayor cantidad de fallos en el grupo de administración cada dos semanas

Author(s): Oscar Guevara
Question: Leflunomimda vs. Metotrexate para Artritis Reumatoide
Bibliography (systematic reviews): Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, Wells GA. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD002047

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Leflunomida	Metotrexate	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Respuesta al tratamiento ACR50 a 2 años (follow up: median 2 years; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	65/190 (34.2)%	53/190 (27.9) %	**RR 0.82** (0.6 to 1.1)	50 fewer per 1000(from 28 more to 112 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Cambios en calidad de vida relacionada con la salud y función 12meses (follow up: mean 12 months; assessed with: Cambios en puntaje HAQ)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	416	445	-	MD **0.02 lower** (0.09 lower to 0.05 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL





Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Leflunomida	Metotrexate	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Cambios en Radiografía de manos 24m (follow up: mean 24 months; assessed with: Puntaje total de Sharp)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	71	66	-	MD **0.4 higher** (0.94 lower to 1.74 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Remisión EULAR a 16 semanas (follow up: mean 16 weeks; assessed with: DAS 28 <3.2)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	8/19 (42.1)%	11/21 (52.4) %	**RR 1.24** (0.64 to 2.42)	126 more per 1000(from 189 fewer to 744 more)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Abandonos por eventos adversos a 2 años (follow up: mean 2 years; assessed with: Proporcion abandonos a 2 años por eventos adversos)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [3]	not serious	not serious	24/292 (8.2)%	19/320 (5.9)%	**RR 1.38** (0.77 to 2.47)	23 more per 1000(from 14 fewer	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL







Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Leflunomida	Metotrexate	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										to 87 more)		

MD – mean difference, RR – relative risk

1. No hubo enmascaramiento. No clara secuencia de aleatorización
2. Media de evolución de 2.4 años. Indirecta para AR temprana
3. Media de evolución 3.7 años. Indirecta para AR temprana

Author(s): Oscar Guevara
Question: Leflunomida Semanal 20mg compared to Leflunomida Semanal 10mg for Artritis Reumatoide
Bibliography (systematic reviews): Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, Wells GA. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD002047

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Leflunomida 20mg	Leflunomida 10mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Repuesta al tratamiento ACR50 (follow up: median 24 weeks; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	41/201 (20.4)%	51/198 (25.8)%	**RR 0.79** (0.55 to 1.14)	54 fewer per 1000(from 36 more to 116 fewer)	⨁⨁⨁⨁ HIGH	CRITICAL
Cambios en la función y calidad de vida relacionada con la salud a 24 meses (follow up: mean 24 months; assessed with: Cambios en puntaje HAQ)												







Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Leflunomida 20mg**	**Leflunomida 10mg**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	144	147	-	MD **0.12 higher** (0.03 lower to 0.27 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Abandonos por eventos adversos a 24 semanas (follow up: mean 24 weeks; assessed with: Proporción de abandonos por eventos adversos a las 24 semanas)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	24/200 (12.0)%	31/202 (15.3)%	**RR 1.28** (0.78 to 2.1)	43 more per 1000(from 34 fewer to 169 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

Author(s): Oscar Guevara

Question: Leflunomida Semanal compared to Leflunomida Diariafor Artritis Reumatoide

Bibliography (systematic reviews): Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, Wells GA. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD002047










Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Leflunomida Semanal	Leflunomida Diaria	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Respuesta al tratamiento con ACR50 a 12 meses (follow up: mean 6 months; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	not serious	not serious	6/7 (85.7)%	6/6 (100.0) %	**RR 1.14** (0.77 to 1.69)	140 more per 1000(from 230 fewer to 690 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por eventos adversos a 24 semanas (follow up: mean 24 weeks; assessed with: Proporción de abandonos por eventos adversos a las 24 semanas)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	0/8 (0.0)%	2/8 (25.0)%	**RR 5** (0.28 to 90.18)	1000 more per 1000(from 180 fewer to 22295 more)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Estudio con evaluación de calidad 2/5; No enmascarado para los desenlaces; no clara generación de la secuencia de aleatorización;
2. Bajo número de pacientes, amplio IC 95%:

Author(s): Oscar Guevara
Question: Leflunomida Semanal 100mg compared to Leflunomida Semanal 200mg for Artritis Reumatoide
Bibliography (systematic reviews): Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, Wells GA. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD002047

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lelunomida Semanal 100mg	Leflunomida Semanal 200mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Cambio en el conteo de articulaciones con edema 6 meses (follow up: mean 6; assessed with: Numero de articulaciones con edema)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	not serious	24	23	-	MD **1.6 lower** (6.09 lower to 2.89 higher)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Abandonos por eventos adversos a 6 meses (follow up: mean 6 months; assessed with: Porporción de abandonos por eventos adversos a 6 meses)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	not serious	1/24 (4.2)%	2/23 (8.7)%	**RR 0.48** (0.05 to 4.93)	45 fewer per 1000(from 83 fewer to 342 more)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Bajo número de pacientes, alto IC 95%:
2. Duración de la enfermedad, promedio 9 años

Author(s): MTV

Date: 2014-03-20

Question: Should Metotrexate vs Leflunomide be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?





Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide[1]

Bibliography: Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008;148(2):124-34.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metotrexate**	**Leflunomide**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Reducción de la actividad de la enfermedad (follow-up 2 years; assessed with: ACR20)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[1,4]	serious[5]	none	-[6]	-	Not estimable	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 2 years; measured with: SF-36; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness[1]	no serious imprecision	none	0	-	-	No especificado 3 lower (5.41 to 0.59 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
EventosAdversos (follow-up 2 years; assessed with: AbandonosporEventosAdversos)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness[1]	serious[5]	none	-[7]	-	Not estimable[8]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Población no especificada en ternporalidad, severidad o presencia de terapia previa

[2] Los autores calificaron como leve la calidad de los estudios que evaluaron las comparaciones del grupo de FARMEs no biológicos.

[3] No es posible evaluarla con la información reportada en la Revisión Sistemática.

[4] La medición del desenlace de actividad no es el más idóneo.

[5] Intervalo de confianza amplio, que cruza por valores críticos.

[6] Información no reportada.

[7] No reporte de numerador y denominador. Reporte de Leflunomide: 8.2%

[8] Riesgo Leflunomide / Riesgo Metotrexate










Author(s):

Date: 2014-03-20

Question: Should Leflunomide vs Sulfasalazina be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide[1]

Bibliography: Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008;148(2):124-34.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Leflunomide	Sulfasalazina	Relative (95% CI)	Absolute		
Reducción de la actividad de la enfermedad (follow-up 1 years; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness[1]	serious[3]	none	-[4]	-	-[5]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 2 years; measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness[1]	no serious imprecision[3]	none	0[6]	-	-	No reportado 0 higher (0 to 0 higher)[7]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
EventosAdversos (follow-up 2 years; assessed with: AbandonosporEventosAdversos)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness[1]	serious[8]	none	-[9]	-	Not estimable	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
ProgresiónRadiográfica (measured with: Puntaje de Larsen; Better indicated by lower values)												
1	randomised dtrials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[10]	none	0[11]	-	-	No reportado 0 higher (0 to 0	⊕⊕OO LOW	CRITICAL





										higher)[12]		

[1] No especificada en severidad, termporalidad, presencia de terapia previa.

[2] Los autores calificaron como leve la calidad de los estudios que evaluaron las comparaciones del grupo de FARMEs no biológicos.

[3] No es posible evaluarla con la información reportada en la Revisión Sistemática.

[4] No reporte de numerador y denominador. Reporte de Leflunomide: 52%

[5] No reportado. p=0.040

[6] No reportado. Valor de estimador (tipo no reportado) -0.50

[7] No reportado. p=0.030

[8] Intervalo de confianza amplio, que cruza por valores críticos.

[9] No reporte de numerador y denominador. Reporte de Leflunomide: 10%

[10] Mismo valor del estimador en ambos grupos. No reporte de dispersión o de significancia de los hallazgos

[11] No reportado. Valor de estimador (tipo no reportado) 0.10

[12] No reportado

Author(s): MTV

Date: 2014-03-20

Question: Should Metotrexate vs Sulfasalazina be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?

Settings: ArtritisReumatoide mayor a 1 año

Bibliography: Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008;148(2):124-34.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metotrexate**	**Sulfasalazina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Reducción de la actividad de la enfermedad - not reported												
3	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		CRITICAL
Eventos Adversos (assessed with: Continuación del Tratamiento)												
159	randomised trials	no serious	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	no serious	None	1035/2875 (36%)[3]	312/1418 (22%)[3]	-[4]	220 fewer per	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL







		risk of bias[1]			imprecision					1000 (from 220 fewer to 220 fewer)		

[1] Reporte de calidad del matanáliisis como alto

[2] No es posible evaluarla con la información reportada en la Revisión Sistemática.

[3]Calculosrealizados con informaciónreportada

[4] No reportado

Author(s): Oscar Guevara

Question: Sulfasalazina para Artritis Reumatoide

Bibliography (systematic reviews): Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000958.

Quality assessment							**№ of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sulfasalazina**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Sensibilidad articular (follow up: mean 6 months; assessed with: Número de articulaciones sensibles por paciente)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	130	126	-	MD **2.45 lower** (4.15 lower to 0.74 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Número de Articulaciones con edema (follow up: mean 6 months; assessed with: Número de articulaciones con edema)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	115	111	-	MD **2.38 lower** (3.73 lower to	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL





Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sulfasalazina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										1.03 lower)		
Dolor (follow up: mean 6 months; assessed with: No descrito)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	84	95	-	MD **8.71 lower** (14.8 lower to 2.62 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Valoración global médica (follow up: mean 6 months; assessed with: No descrito (Physician global assessment))												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	87	76	-	MD **0.16 lower** (0.37 lower to 0.06 higher)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Valoración global por el paciente (follow up: mean 6 months; assessed with: No descrito (patient global assessment))												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	87	76	-	MD **0.23 lower** (0.46 lower to 0 higher)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL











Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sulfasalazina**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Eficacia (follow up: mean 6 months; assessed with: ESR)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	94	84	-	MD **17.58 lower** (21.93 lower to 13.23 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Puntajes radiológicos (follow up: median 6 months; assessed with: Radiological scores)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	36	37	-	MD **3.6 lower** (11.13 lower to 3.93 higher)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	IMPORTANT
Pacientes con erosiones (follow up: mean 6 months; assessed with: Patientes con erosiones)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious [2]	not serious	2/23 (8.7)%	4/28 (14.3)%	**OR 0.59** (0.11 to 3.21)	53 fewer per 1000(from 125 fewer to 206 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	IMPORTANT
Pérdidas y retiros totales (follow up: mean 6 months; assessed with: Núemro de pacientes con retiros y pérdidas)												














Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sulfasalazina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	96/243 (39.5)%	110/225 (48.9)%	**OR 0.78** (0.48 to 1.01)	62 fewer per 1000(from 2 more to 174 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por ineficacia (follow up: mean 6 months; assessed with: Número de Abandonos por ineficacia)												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	25/243 (10.3)%	72/225 (32.0)%	**OR 0.23** (0.14 to 0.37)	222 fewer per 1000(from 172 fewer to 258 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por reacciones adversas (follow up: median 6; assessed with: Número de abandonos por reacciones adversas)												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	54/243 (22.2)%	18/225 (8.0)%	**OR 3.01** (1.82 to 4.99)	127 more per 1000(from 57 more to 223 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por reacciones Adversas Gastrointestinales (follow up: mean 6 months; assessed with: Abandonos por reacciones Adversas Gastrointestinales)												








Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sulfasalazina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	20/206 (9.7)%	8/186 (4.3)%	**OR 2.44** (1.12 to 5.32)	56 more per 1000(from 5 more to 150 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por reacciones adversas mucocutaneas (follow up: mean 6 months; assessed with: Número de Abandonos por reacciones adversas mucocutaneas)												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	14/206 (6.8)%	3/186 (1.6)%	**OR 3.43** (1.3 to 9.09)	37 more per 1000(from 5 more to 114 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por reacciones adversas renales (follow up: mean 6 months; assessed with: Numero de Abandonos por reacciones adversas renales)												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	0/206 (0.0)%	1/186 (0.5)%	**OR 0.1** (0 to 5.01)	5 fewer per 1000(from 5 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por anormalidades hepaticas (follow up: mean 6 months; assessed with: Abandonos por anormalidades hepaticas)												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sulfasalazina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	5/206 (2.4)%	1/186 (0.5)%	**OR 3.63** (0.72 to 18.23)	14 more per 1000(from 1 fewer to 84 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por anormalidades hematologicas (follow up: mean 6 months; assessed with: Numero de Abandonos por anormalidades hepaticas)												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	4/206 (1.9)%	1/186 (0.5)%	**OR 2.84** (0.48 to 16.75)	10 more per 1000(from 3 fewer to 78 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Tiempo de evolución de la enfermedad menor a un año, solamente en un estudio. En los otros estudios, entre 3 y 8 años
2. Bajo número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara
Question: Azartioprina para Artritis Reumatoide
Bibliography (systematic reviews): Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001461.







Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azatioprina	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Sensibilidad articular (tender joint) (follow up: median 6 months; assessed with: Articular index)												
3	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	40	41	-	MD **3.08 lower** (5.24 lower to 0.93 lower)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Edema articular (swollen joint) (follow up: median 6 months; assessed with: index)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	7	10	-	MD **18 lower** (24.76 lower to 11.24 lower)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Dolor (follow up: median 6 months; assessed with: Cambio en el puntaje (Escala Visual Análoga))												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	15	13	-	MD **25.09 lower** (42.11 lower to 8.07 lower)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Valoración global de la eficacia y función (follow up: median 6 months; assessed with: Steinbrocker)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	15	13	-	MD **0.24 lower**	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL











Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azatioprina	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										(0.79 lower to 0.31 higher)		
Eficacia (follow up: median 6 months; assessed with: ESM)												
2	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	32	30	-	MD **12.94 lower** (33.94 lower to 8.05 higher)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Retiros por efectos adversos (follow up: median 6 months; assessed with: Proporción)												
2	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	9/34 (26.5)%	2/30 (6.7) %	**OR 4.56** (1.16 to 17.85)	179 more per 1000(from 10 more to 494 more)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Retiros por reacciones adversas Gastrointestinales (follow up: median 6 months; assessed with: Proporción)												
2	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	5/34 (14.7)%	0/30 (0.0) %	**OR 7.81** (1.24 to	0 fewer per 1000(f	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL





Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azatioprina	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
									49.19)	rom 0 fewer to 0 fewer)		
Retiros por reacciones adversas Muco-Cutaneas (follow up: median 6 months; assessed with: Proporcion)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	4/15 (26.7)%	1/13 (7.7)%	**OR 3.48** (0.52 to 23.37)	148 more per 1000(from 35 fewer to 584 more)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Retiros por reacciones adversas hematológicas (follow up: median 6 months; assessed with: Proporción)												
2	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	3/34 (8.8)%	0/30 (0.0)%	**OR 6.84** (0.69 to 68.05)	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Retiros adversos por reacciones adversas neurológicas (follow up: median 6 months; assessed with: Proporción cefalea y mareo)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	serious [2]	not serious	not serious	2/15 (13.3)%	1/13 (7.7)%	**OR 1.77** (0.17 to 18.66)	52 more per 1000(from 63	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL










Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azatioprina	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										fewer to 532 more)		

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Calificación de calidad metodológica 3/5 y 2/5; un estudio con ocultamiento de la asignación y dos no claro.
2. Duración de la enfermedad 13 años en promedio en un estudio, en los otros no reportada. No es de AR temprana.

Author(s): Oscar Guevara
Question: Antimaláricos para Artritis Reumatoide
Bibliography (systematic reviews): Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000959. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD000959.

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antimaláricos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Articulaciones sensibles (follow up: median 6 months; assessed with: Número de articulaciones con sensibilidad)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	290	281	-	MD **2.57 lower** (3.78 lower to 1.36 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Número de articulaciones con edema (follow up: mean 6 months; assessed with: Número de articulaciones con edema)												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Antimaláricos**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	290	281	-	MD **3.71 lower** (4.86 lower to 2.57 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Dolor (follow up: median 6 months; assessed with: EVA)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	247	237	-	MD **0.45 lower** (0.72 lower to 0.18 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Valoración global médica (follow up: median 6 months; assessed with: No referido)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	185	180	-	MD **0.39 lower** (0.57 lower to 0.21 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Valoración Global por el Paciente (follow up: mean 6 months; assessed with: No referido)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	185	180	-	MD **0.34 lower** (0.53	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL







Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antimaláricos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										lower to 0.15 lower)		
Estado funcional (follow up: median 6 months; assessed with: HAQ)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	59	60	-	MD **0.06 lower** (0.29 lower to 0.17 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Velocidad de Sedimentación Globular (follow up: mean 6 months; assessed with: Velocidad de sedimentación globular)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	290	281	-	MD **6.38 lower** (8.51 lower to 4.24 lower)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	IMPORTANT
Puntajes radiológicos (follow up: mean 6 months; assessed with: Puntajes radiológicos)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	44	47	-	MD **0.4 higher** (1.21 lower to	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT















Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antimaláricos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										2.01 higher)		
Retiros y abandonos Total (follow up: range 6-12 months; assessed with: Número total de Retiros y abandonos)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	63/299 (21.1)%	90/292 (30.8)%	**OR 0.59** (0.41 to 0.86)	100 fewer per 1000(from 31 fewer to 154 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por falta de eficacia (follow up: range 6-12 months; assessed with: Número de Abandonos por falta de eficacia)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	27/235 (11.5)%	45/232 (19.4)%	**OR 0.55** (0.33 to 0.91)	77 fewer per 1000(from 14 fewer to 120 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Abandonos debidos a reacciones adversas (follow up: range 6-12 months; assessed with: Número de Abandonos debidos a reacciones adversas)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	not serious	14/297 (4.7)%	16/289 (5.5)%	**OR 0.83** (0.4 to 1.75)	9 fewer per 1000(from 32	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL











Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antimaláricos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										fewer to 38 more)		

MD – mean difference, RR – relative risk

1. La duración de la enfermedad en los estudios incluidos oscila entre 12 y 52 meses.

Author(s): MTV
Date: 2013-12-26
Question: Should Auranofin vs Placebo be used in ArtritisReumatoideEstablecida?
Settings: Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de AR, que no recibieran otro FARME aparte de Auranofin
Bibliography: Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002048.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Auranofin	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Mejoría en el desempeño diario o la función física (measured with: Evaluación Global realizada por el Médico; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	346	324	-	MD 0.36 lower (0 higher to 0.21 lower)	□□□□ MODERATE	CRITICAL
Abandono del Tratamiento (assessed with: Pérdidas (Razones Globales))												
9	randomised trials	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	116/539 (21.5%)	156/510 (30.6%)	OR 0.62 (0.46 to 0.83)	91 fewer per 1000 (from 38 fewer to 137 fewer)	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								10.52%		37 fewer per 1000 (from 16 fewer to 54 fewer)		











								50%		117 fewer per 1000 (from 46 fewer to 185 fewer)		
EventosAdversos (assessed with: PérdidasporEventosAdversos)												
9	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	45/539 (8.3%)	30/510 (5.9%)	OR 1.52 (0.94 to 2.46)	28 more per 1000 (from 3 fewer to 74 more)	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								2.63%		13 more per 1000 (from 2 fewer to 36 more)		
								10%		44 more per 1000 (from 5 fewer to 115 more)		

[1] Uno de los estudios con puntaje de la escala de Jadad 3, sin especificar el ocultamiento.
[2] Dos estudios presentan estimador de asociación en sentido opuesto al de resumen. No todos los intervalos se solapan entre ellos.
[3] Intervalos de confianza amplios, cruzan valores críticos. El intervalo de confianza de resumen cruza uno de los valores críticos.

Author(s): MTV
Date: 2013-11-29
Question: Should Ciclofosfamidavs Placebo be used for ArtritisReumatoide Establecida?[1]
Settings: Pacientes con artritisReumatoideEstablecida
Bibliography:

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Ciclofosfamida**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Progresión Radiográfica (assessed with: Daño Radiológico - Pacientes con nuevas - peores erosiones)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	2/20 (10%)	14/28 (50%)	OR 0.17 (0.05 to 0.57)	355 fewer per 1000 (from 137 fewer to 452 fewer)	□□□□ VERY LOW	CRITICAL







Abandono del tratamiento (assessed with: Pérdidas debido a ineficacia)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	0/40 (0%)	3/48 (6.3%)	OR 0.17 (0.02 to 1.72)	51 fewer per 1000 (from 61 fewer to 40 more)	□□□□ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
								8.11%		66 fewer per 1000 (from 79 fewer to 51 more)		
Eventos Adversos (assessed with: Pérdidas por Toxicidad)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	6/40 (15%)	3/48 (6.3%)	OR 2.86 (0.71 to 11.5)	98 more per 1000 (from 17 fewer to 371 more)	□□□□ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
								8.11%		120 more per 1000 (from 22 fewer to 423 more)		
Actividad de la enfermedad (measured with: Número de articulacionesinflamadas; range of scores: -8.00--8.00; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31	39	-	MD 6.88 lower (12.04 to 1.71 lower)	□□□□ MODERATE	CRITICAL

[1] 1 estudio también incluyo como controles, pacientes con bajas dosis de ciclofosfamida
[2] Estudios con moderado riesgo de sesgos: No es claro el ocultamiento; un estudio tiene reporte selectivo de resultados. Ninguno realizó análisis con intención de tratar y hubo un reporte inapropiado del desenlace de acuerdo al tipo de variable.
[3] intervalos de confianza cruzan los valores críticos. OIS superior al número de sujetos incluidos

Author(s): MTV
Date: 2013-12-26
Question: Should Ciclosporina vs Placebo be used for Artritis Reumatoide Establecida?
Settings:
Bibliography: Wells G, Haguenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001083.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance





No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ciclosporina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Mejoría en el Desempeño diario o la función física (follow-up 48 weeks; measured with: Evaluación Global realizada por el Médico; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	133	133	-	SMD 0.34 higher (0.02 lower to 0.69 higher)	□□□□ MODERATE	CRITICAL
Disminución en la progresiónradiográfica de la enfermedad (follow-up 48 weeks; measured with: EvaluaciónRadiográfica (erosion score); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	37	23	-	SMD 0.97 lower (1.87 lower to 0 higher)	□□□□ HIGH	CRITICAL
EventosAdversos (assessed with: HipertrofiaMamaria)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	1/26 (3.8%)	0/26 (0%) 0%	OR 7.39 (0.15 to 372.38)	- -	□□□□ MODERATE	CRITICAL

[1] Alta heterogeneidad entre los estudios. Los dos estudios tienen direccionalidades opuestas
[2] Intervalo de confianza amplio, que cruza por valores críticos

Date: 2013-11-29
Question: Should Oro Inyectablevs Placebo be used for ArtritisReumatoideestablecida?
Settings: Pacientes con ArtritisReumatoide con > 1 años de duración
Bibliography: Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME. Injectable gold for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000520.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oro Inyectable	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Calidad de vida (follow-up 5.5-18 months; measured with: Evaluación Global del paciente; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness[1]	no serious imprecision	none	144	138	-	mean 0.48 lower (0.77 to 0.19 lower)	□□□□ HIGH	CRITICAL











Abandono del tratamiento (follow-up 5.5-24 months; assessed with: Pérdidasporineficacia)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	4/223 (1.8%)	13/192 (6.8%)	OR 0.28 (0.1 to 0.75)	48 fewer per 1000 (from 16 fewer to 60 fewer)	□□□□ MODERATE	CRITICAL
								3%		21 fewer per 1000 (from 7 fewer to 27 fewer)		
								4.35%		31 fewer per 1000 (from 11 fewer to 39 fewer)		
EventosAdversos (follow-up 5.5-24 months; assessed with: PérdidasporToxicidad)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/223 (21.5%)	7/171 (4.1%)	OR 3.9 (2.12 to 7.17)	102 more per 1000 (from 42 more to 193 more)	□□□□ HIGH	CRITICAL
								2.17%		58 more per 1000 (from 23 more to 116 more)		
								4%		100 more per 1000 (from 41 more to 190 more)		
Actividad de la enfermedad (follow-up 5.5-18 months; measured with: Número de articulacionesinflamadas; range of scores: -4.00--4.80; Better indicated by higher values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	157	152	-	MD 4.58 lower (6.5 to 2.65 lower)	□□□□ HIGH	CRITICAL

1 No es la aproximación más adecuada para la medición de Calidad de Vida
2 Amplitud de Intervalos de confianza pasan por valores críticos

Author(s): MTV
Date: 2013-12-20
Question: Should Penicillaminevs Placebo be used in Artritis Reumatoide Establecida?
Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide Establecida
Bibliography: Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001460.









Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Penicillamine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Mejoría en el Desempeño diario o la función física (measured with: Evaluación Global realizada por el Médico; Better indicated by lower values)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	121	113	-	SMD 0.77 lower (0.98 to 0.56 lower)	HIGH	CRITICAL
Abandono del Tratamiento (assessed with: Pérdidas por fallo del efecto)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	5/176 (2.8%)	8/141 (5.7%)	OR 0.41 (0.13 to 1.29)	33 fewer per 1000 (from 49 fewer to 15 more)	MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
EventosAdversos (assessed with: PérdidasporEventosAdversos)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/220 (20.9%)	17/195 (8.7%)	OR 2.6 (1.51 to 4.47)	112 more per 1000 (from 39 more to 212 more)	HIGH	CRITICAL
								0%		-		

[1] Dosis 500 mg - 1000 mg/día
[2] Intervalos de confianza amplios y el intervalo del estimador de resumen cruza por un valor crítico.

Author(s): MTV

Date: 2014-03-20

Question: Should Biológicos vs Placebo be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance





No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biológicos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50[1])												
5	randomisedtrials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[4]	-[5]	-	OR 2.05 (1.24 to 3.38)[6]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%[5]		-		
Seguridad (assessed with: Eventos Adversos[1])												
5	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[7]	reporting bias[4]	-[5]	-	OR 1.45 (0.92 to 2.28)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%[5]		-		

[1] Subgrupo de pacientes con Artrisis Reumatoide Temprana

[2] No explanationwasprovided

[3] No es posi9ble determinarlo con la información suministrada.

[4] Inclusión de sólo Revisiones Cochrane.

[5] No especificado

[6] A favor del tratamiento con biológicos

[7] Intervalo de confianza amplio, que cruza por un valor crítico. No se puede determinar el número de pacientes incluidos en este subgrupo para determinar si tenían poder para detectar diferencias para este desenlace.

Author(s): MTV

Date: 2014-04-03

Question: Should Biológico vs Placebo be used for ArtritisReumatoidetemprana?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide menor a 2 años

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: An overview of Cochrane reviews. Sao Paulo Medical Journal. 2010;128(5):309-10.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biológico	Placebo	Relative	Absolute		







									(95% CI)			
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
5	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	no serious imprecision	reporting bias[4]	-[5]	-	Not estimable	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos Adversos (assessedwith: Pérdidasdebido a Eventos Adversos)												
5	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency[6]	serious[3]	no serious imprecision	reporting bias[4]	-[5]	-	Not estimable	-	⊕⊕OO LOW	

[1] Calidad global de los grupos farmacológicos (calificación con GRADE) fue predominantemente moderada (un grupo con alta calidad)

[2] Tau 0.23

[3] Placebo no es el mejor comparador.

[4] Solo inclusión de Revisiones Cochrane

[5] No especificado

[6] Tau: 0.34

Date: 2014-01-28

Question: Should Abatacept vs Placebo be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Abatacept**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 3-12 months; assessed with: ACR50)												

6	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	355/1068 (33.2%)	85/644 (13.2%)	OR 3.33 (2.54 to 4.36)	204 more per 1000 (from 147 more to 267 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								6.25%		119 more per 1000 (from 82 more to 163 more)		
								16.82 %		234 more per 1000 (from 171 more to 300 more)		
Abandono del Tratamiento (follow-up 3-12 months; assessedwith: Pérdidas en el seguimiento)												
7	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	272/2038 (13.3%)	255/1131 (22.5%)	OR 0.52 (0.37 to 0.73)	94 fewer per 1000 (from 50 fewer to 128 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								18.04 %		78 fewer per 1000 (from 42 fewer to 105 fewer)		

								38.88 %		140 fewer per 1000 (from 72 fewer to 198 fewer)		
Seguridad (follow-up 3-12 months; assessed with: PérdidasporEventosAdversos)												
6	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	-	-	OR 1.24 (0.88 to 1.76)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Reporte de limitaciones en el diseño del estudio: No desarrollo de análsiis con tntención de tratar, pérdidas al seguimiento >20%, datos incompletos.

[2] Revisión de Cochrane no especifica la población. sin embargo, otro reporte de la misma revisión menciona que la población tiene AR temprana.

[3]Inclusión de sóloRevisiones Cochrane.

Date: 2014-01-28

Question: Should Abatacept vs Adalimumab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Abatacept**	**Adalimumab**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence					none	-	-	OR 0.81 (0.43	-		CRITICAL
								0%		-		







	available								to 1.49)			
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 0.80 (0.51 to 1.26)	- -		CRITICAL

[1]Comparaciones indirectas

Date: 2014-01-28

Question: Should Abatacept vs Anakinra be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Abatacept**	**Anakinra**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 1.77 (0.78 to 4)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 0.74 (0.47 to 1.17)	- -		CRITICAL

[1]Comparaciónindirecta

















Date: 2014-01-28

Question: Should Abatacept vs Etanercept be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Abatacept	Etanercept	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 0.60 (0.29 to 1.25)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 1.52 (0.93 to 2.49)	- -		CRITICAL

[1]Comparaciónindirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Abatacept vs Infliximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance











No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Abatacept	Infliximab	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 1.02 (0.43 to 2.4)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0	No evidence available					none	-	- 0%	OR 0.56 (0.3 to 1.05)	- -		CRITICAL

[1]Comparaciónindirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Abatacept vs Rituximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Abatacept	Rituximab	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 0.73 (0.32 to 1.65)	- - -		CRITICAL





Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	-	OR 1.15 (0.54 to 2.48)	-		CRITICAL
								0%		-		

[1]Comparaciónindirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Adalimumab vs Placebo be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 6-24 months; assessed with: ACR50)												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	475/1147 (41.4%)	223/1122 (19.9%)	OR 3.71 (2.32 to 5.91)	280 more per 1000 (from 167 more to 396 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								9.5%		185 more per 1000 (from 101 more		







										to 288 more)		
								43.19 %		306 more per 1000 (from 206 more to 386 more)		
Abandono del Tratamiento (assessedwith: Pérdidas en el seguimiento)												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	-	-	OR 1.54 (1.12 to 2.12)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Reporte de limitaciones en el diseño del estudio: No descripción de métodos de aleatorización y cegamiento, no claridad de presencia de ocultamiento.

[2] Revisión de Cochrane no especifica la población. sin embargo, otro reporte de la misma revisión menciona que la población tiene AR temprana.

[3]Inclusión de sóloRevisiones Cochrane.

Date: 2014-01-28

Question: Should Adalimumab vs Anakinra be used for Artritis Reumatoide Temprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance





No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Anakinra	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	-	OR 2.20 (1.01 to 4.75)	-		CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	-	OR 92 (0.6 to 1.42)	-		CRITICAL
								0%		-		

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Adalimumab vs Etanercept be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Etanercept	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	-	OR 0.74 (0.37 to 1.48)	-		CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]						none	-	-		-		







	No evidence available							0%	OR 1.89 (1.18 to 3.04)	-		CRITICAL

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Adalimumab vs Infliximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Adalimumab**	**Infliximab**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 1.26 (0.56 to 2.86)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 0.70 (0.38 to 1.28)	- -		CRITICAL

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Adalimumab vs Rituximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?





Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Rituximab	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	-	OR 0.90 (0.41 to 1.96)	-		CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	-	OR 1.15 (0.54 to 2.48)	-		CRITICAL
								0%		-		

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Etanercept + MTX vs Placebo+ MTX be used for ArtritisReumatoide Temprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance











No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept + MTX	Placebo+ MTX	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	395/624 (63.3%)	222/581 (38.2%)	OR 4.16 (2.25 to 7.7)	338 more per 1000 (from 200 more to 444 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								5%		130 more per 1000 (from 56 more to 238 more)		
								42.98 %		328 more per 1000 (from 199 more to 423 more)		
Abandono del Tratamiento (assessedwith: Pérdidas en el seguimiento)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	-	-	OR 0.82 (0.56 to 1.19)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		















[1] Autores reportan limitaciones en el diseño del estudio: No descri´ción de método de aleatorización, No reporte de ocultamiento, No descripción del cegamiento.
[2] Revisión de Cochrane no especifica la población. sin embargo, otro reporte de la misma revisión menciona que la población tiene AR temprana.
[3]Inclusión de sóloRevisiones Cochrane.

Date: 2014-01-28
Question: Should Anakinra vs Etanercept be used for ArtritisReumatoideTemprana?
Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987
Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Anakinra**	**Etanercept**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 0.74 (0.37 to 1.48)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 2.05 (1.27 to 3.29)	- -		CRITICAL

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28
Question: Should Etanercept vs Infliximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?
Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987
Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu











E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept	Infliximab	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 1.70 (0.68 to 4.22)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 0.37 (0.19 to 0.7)	- -		CRITICAL

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Etanercept vs Rituximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept	Rituximab	Relative (95% CI)	Absolute		














Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 1.21 (0.51 to 2.9)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 0.61 (0.28 to 1.35)	- -		CRITICAL

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Infliximab + MTX vs Placebo + MTX be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Infliximab + MTX**	**Placebo + MTX**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
3	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	reporting bias[4]	187/447 (41.8%)	99/372 (26.6 %)	OR 2.10 (1.35 to 3.28)	166 more per 1000 (from 63 more to 277 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL







								7.9%		74 more per 1000 (from 25 more to 141 more)		
								40%		183 more per 1000 (from 74 more to 286 more)		
Abandono del Tratamiento (assessedwith: Pérdidas en el seguimiento)												
3	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[4]	-	- 0% 0%	-	- - -	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
3	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[4]	-	- 0%	OR 2.21 (1.28 to 3.82)	- -	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Los autores calficaron como evidencia alta por presencia de estudios de alta calidad. Sin embargo, reportan como limitaciones: no desarrollo de análisis con intención de tratar (1 estudio) Datos faltantes en desenlaces clínicamente importantes

[2] Revisión de Cochrane no especifica la población. sin embargo, otro reporte de la misma revisión menciona que la población tiene AR temprana.

[3] Intervalo cruza un valor crítico

[4] Inclusión de sólo Revisiones Cochrane.

Date: 2014-01-28

Question: Should Anakinra vs Infliximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu





E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anakinra	Infliximab	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 0.58 (0.22 to 1.52)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0	No evidence available					none	-	- 0%	OR 0.76 (0.41 to 1.39)	- -		CRITICAL

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Infliximab vs Rituximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientes mayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	Rituximab	Relative (95% CI)	Absolute		











Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 0.71 (0.27 to 1.89)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 1.66 (0.68 to 3.98)	- -		CRITICAL

[1]Comparaciónindirecta

Date: 2014-01-28

Question: Should Anakinra vs Placebo be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Anakinra**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
3	randomised trials	serious[1]	serious[2]	serious[3]	serious[4]	reporting bias[5]	90/436 (20.6%)	55/379 (14.5%)	OR 1.85 (0.58 to 5.95)	94 more per 1000 (from 55 fewer to 357 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL







								4.16%		33 more per 1000 (from 17 fewer to 164 more)		
								41.25 %		153 more per 1000 (from 123 fewer to 394 more)		
Abandono del Tratamiento (assessedwith: Pérdidas en el seguimiento)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	reporting bias[5]	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	reporting bias[5]	-	-	OR 1.67 (1.22 to 2.29)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Reporte de limitaciones en el diseño del estudio: No descripción de métodos de aleatorización y cegamiento, no claridad de presencia de ocultamiento.

[2] Uno de los estudios tiene direccionalidad diferente, sin solape de Intervalos de Confianza

[3] Revisión de Cochrane no especifica la población. sin embargo, otro reporte de la misma revisión menciona que la población tiene AR temprana.

[4] Intervalo de confianza cruza valor crítico

[5] Inclusión de sólo Revisiones Cochrane.

Date: 2014-01-28

Question: Should Anakinra vs Rituximab be used for ArtritisReumatoideTemprana?

Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987

Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.





Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anakinra	Rituximab	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0% 0%	OR 0.41 (0.16 to 1.05)	- - -		CRITICAL
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
0[1]	No evidence available					none	-	- 0%	OR 1.25 (0.58 to 2.69)	- -		CRITICAL

[1]Comparación indirecta

Date: 2014-01-28
Question: Should Rituximab + MTX vs Placebo + MTX be used for ArtritisReumatoideTemprana?
Settings: Pacientesmayores de 18 años, con criterios ACR de 1987
Bibliography: Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, TanjongGhogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rituximab + MTX	Placebo + MTX	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (assessed with: ACR50)												
3	randomised trials	serious[1]		serious[2]		reporting bias[3]	138/460 (30%)	99/372	OR 4.83	370 more		CRITICAL







			no serious inconsistency		no serious imprecision			(26.6 %)	(2.97 to 7.86)	per 1000 (from 252 more to 474 more)	⊕OOO VERY LOW	
								4.9%		150 more per 1000 (from 84 more to 239 more)		
								13.11 %		290 more per 1000 (from 178 more to 411 more)		
Abandono del Tratamiento (assessedwith: Pérdidas en el seguimiento)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Seguridad (assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	-	-	OR 1.34 (0.65 to 2.76)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Reporte de limitaciones en el diseño del estudio: No descripción del método de aleatorización y ocultamiento en los 3 esutdios incluidos., no descripción de cegamiento en 2/3 estudios incluidos, pérdidas al seguimiento en 1/3 estudios, no repoete de progresión radiográfica.

[2] Revisión de Cochrane no especifica la población. sin embargo, otro reporte de la misma revisión menciona que la población tiene AR temprana.

[3]Inclusión de sóloRevisiones Cochrane.










Author(s): MTV

Date: 2014-04-12

Question: Should Tociliumab 8mg+ FARME vs Placebo + FARME be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide según criterios 1987

Bibliography: Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2010(7):CD008331.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tocilumab 8mg+ FARME	Placebo + FARME	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 16-24 weeks; assessed with: ACR50)												
4	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	473/1235 (38.3%)	79/828 (9.5%)	RR 3.79 (2.39 to 6)	266 more per 1000 (from 133 more to 477 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								8.9%		248 more per 1000 (from 124 more to 445 more)		
								10.78 %		301 more per 1000 (from 150 more to		





										539 more)		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 16-24 weeks; assessed with: DAS28<2.6)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	359/1201 (29.9%)	21/745 (2.8%)	RR 10.63 (6.9 to 16.38)	271 more per 1000 (from 166 more to 434 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								1.9%		183 more per 1000 (from 112 more to 292 more)		
								3.13%		301 more per 1000 (from 185 more to 481 more)		
Eventos Adversos (follow-up 16-24 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[1]	61/1235 (4.9%)	30/828 (3.6%)	RR 3.79 (2.39 to 6)	101 more per 1000 (from 50 more to 181 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL







								3.92%		109 more per 1000 (from 54 more to 196 more)		
								6.25%		174 more per 1000 (from 87 more to 312 more)		
Calidad de Vida (follow-up 24 weeks; measured with: SF-36 (MCS); Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	1010	619	-	MD 3.44 higher (2.34 to 4.54 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Conflictos de Interés.Todos los estudios incluidos fueron patrocinados por la Industria

[2] I2=73% por Modelos Aleatorios

[3] Uno de los intervalos de confianza cruza por el 25% superior. IC No significativo estadísticamente.

Author(s): MTV

Date: 2014-04-12

Question: Should Tocilizumab 8mg/k vs Metotrexate be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide según criterios 1987

Bibliography: Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2010(7):CD008331.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tocilizumab 8mg/k	Metotrexate	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 16-52 weeks; assessed with: ACR50)												
3	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	152/270 (56.3%)	40/828 (4.8%)	RR 3.14 (1.35 to 7.28)	103 more per 1000 (from 17 more to 303 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								10.93%		234 more per 1000 (from 38 more to 686 more)		
								28.57%		611 more per 1000 (from 100 more to 1000 more)		
Calidad de Vida (follow-up 24 weeks; measured with: MHAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	157	145	-	MD 0.30 lower (0.44 to 0.16 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Actividad de la Enfermedad (DAS28) (follow-up 16-52 weeks; measured with: Cambio de DAS28; Better indicated by higher values)												





3	randomised trials	serious[1]	very serious[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	270	258	-	MD 2.29 lower (3.33 to 1.25 lower)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Remisión de la Enfermedad (follow-up 16-52 weeks; assessed with: DAS28<2.6)												
3	randomised trials	serious[1]	serious[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	359/1201 (29.9%)	21/745 (2.8%)	RR 10.06 (1.65 to 61.43)	255 more per 1000 (from 18 more to 1000 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								1.56%		141 more per 1000 (from 10 more to 943 more)		
								8.16%		739 more per 1000 (from 53 more to 1000 more)		
Eventos Adversos (follow-up 24-52 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	reporting bias[1]	19/218 (8.7%)	8/209 (3.8%)	RR 2.26 (1 to 5.09)	48 more per 1000 (from 0 more	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL














										to 157 more)		
								3.44%		43 more per 1000 (from 0 more to 141 more)		
								4.68%		59 more per 1000 (from 0 more to 191 more)		
Progresión radiográfica de la enfermedad | (follow-up 52 weeks; measured with: Puntaje de Shap; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	157	143	-	MD 3.80 lower (4.53 to 3.07 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Conflictos de Interés.Todos los estudios incluidos fueron patrocinados por la Industria

[2] I2=85%

[3] I2=98%

[4] I2=83%

[5] Uno de los intervalos de confianza cruza por el 25% superior. IC No significativo estadísticamente.

Author(s): MTV

Date: 2013-11-27

Question: Should Tocilizumab 8mg/kg vs Tocilizumab 4mg/kg be used for Artritis Reumatoide Establecida?

Settings: Pacientes con AR Establecida (>1 año) sin tratamiento previo con Metrotexate

Bibliography: Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2011 Mar;50(3):552-62







Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tocilizumab 8mg/kg	Tocilizumab 4mg/kg	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 20-24 weeks; assessed with: Cualquier Evento Adverso)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	27/50 (54%)[4]	19/49 (38.8%)[4]	OR 0.98 (0.72 to 1.34)	5 fewer per 1000 (from 75 fewer to 71 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] No es posible determinar el riesgo de sesgos

[2] No reporta valores de heterogeneidad.

[3] Intervalos de confianza de estudios individuales pasan por valores críticos. No es posible determinar con la información provista el OIS.

[4] Charisma 2008, Int: TZC 8mg/Kg Contr: TZC 4mg/Kg

Author(s): MTV

Date: 2014-04-12

Question: Should Golimumab 50mg+Metotrexate cada 4 semanas vs Placebo + Metotrexate be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide definidas por criterios ACR 1987

Bibliography: Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD008341.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Golimumab 50mg+Metotr	Placebo +	Relative	Absolute		







							exate cada 4 semanas	Metotrexate	(95% CI)			
Actividad de la Enfermedad (follow-up 14-24 weeks; assessed with: ACR50)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious	no serious indirectness	no serious imprecision	none	133/436 (30.5%)	72/483 (14.9%)	RR 2.57 (1.34 to 4.94)	234 more per 1000 (from 51 more to 587 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								6.45%		101 more per 1000 (from 22 more to 254 more)		
								9.77%		153 more per 1000 (from 33 more to 385 more)		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 14-24 weeks; assessed with: Remisión medida con DAS, sin otra especificación)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	69/436 (15.8%)	21/483 (4.3%)	Diferencia de Riesgos 0.10 (0.06 to 0.14)	39 fewer per 1000 (from 37 fewer to 41 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0.65%		6 fewer per 1000		











										(from 6 fewer to 6 fewer)		
								1.50%		13 fewer per 1000 (from 13 fewer to 14 fewer)		
Calidad de Vida (follow-up 14 weeks; measured with: Modificación del puntaje HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	89	133	-	MD 0.25 lower (0.29 to 0.21 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 14-16 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none[2]	8/276 (2.9%)	16/323 (5%)	RR 0.56 (0.24 to 1.29)	22 fewer per 1000 (from 38 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								3.01%		13 fewer per 1000 (from 23 fewer to 9 more)		
								8.57%		38 fewer per 1000 (from 65		

										fewer to 25 more)		

[1] Intervalos de confianza cruzan +- 25%

[2] No es clara la fuente de financiación.

Author(s): MTV

Date: 2014-04-12

Question: Should Golimumab 100mg + Metotrexate cada 4 semanas vs Placebo + Metotrexate be used in Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide definida por Criterios ACR 1987

Bibliography: Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD008341.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Golimumab 100mg + Metotrexate cada 4 semanas**	**Placebo + Metotrexate**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 14-24 weeks; assessed with: ACR50)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	none	125/435 (28.7%)	72/483 (14.9%)	RR 2.57 (1.34 to 4.94)	234 more per 1000 (from 51 more to 587 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								6.45%		101 more per 1000 (from 22 more		





										to 254 more)		
								9.77%		153 more per 1000 (from 33 more to 385 more)		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 14-24 weeks; assessed with: Remisión medida con DAS, sin otra especificación)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	69/435 (15.9%)	21/483 (4.3%)	RR 6.28 (1.37 to 28.78)	230 more per 1000 (from 16 more to 1000 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0.65%		34 more per 1000 (from 2 more to 181 more)		
								1.50%		79 more per 1000 (from 6 more to 417 more)		
Eventos Adversos (follow-up 14-16 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none[5]	7/275 (2.5%)	16/323 (5%)	RR 0.56 (0.21 to 1.47)	22 fewer per 1000 (from 39	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL










										fewer to 23 more)		
								3.01%		13 fewer per 1000 (from 24 fewer to 14 more)		
								8.57%		38 fewer per 1000 (from 68 fewer to 40 more)		

[1] I2=77%, modelo de efectos aleatorios

[2] Intervalo de confianza cruza por +25%

[3] I2=76% modelo de efectos aleatorios

[4] Intervalos de confianza cruzan +- 25%

[5] No es clara la fuente de financiación.

Author(s): MTV

Date: 2014-04-12

Question: Should Golimumab 50mg + Metotrexate cada 2 semanas vs Placebo + Metotrexate be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide definida por criterios ACR 1987

Bibliography: Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD008341.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Golimumab 50mg + Metotrexate cada	Placebo + Metotrexate	Relative (95% CI)	Absolute		





							2 semanas					
Actividad de la Enfermedad (follow-up 16 weeks; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none[2]	8/34 (23.5%)	2/35 (5.7%)	RR 4.12 (0.94 to 18.01)	178 more per 1000 (from 3 fewer to 972 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 16 weeks; assessed with: Remisión medida con DAS, sin otra especificación)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	4/34 (11.8%)	0/35 (0%)	RR 9.26 (0.52 to 165.65)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0.65%		54 more per 1000 (from 3 fewer to 1000 more)		
								1.50%		124 more per 1000 (from 7 fewer to 1000 more)		
Eventos Adversos (follow-up 16 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none[2]	3/34 (8.8%)	3/35 (8.6%)	RR 1.03 (0.22 to 4.75)	3 more per 1000 (from 67 fewer	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL











										to 321 more)		
								0%		-		
								0%		-		

[1] Intervalos de confianza cruzan +- 25%

[2] No es clara la fuente de financiación.

[3] Intervalo de confianza cruza +25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-12

Question: Should Golimumab 100mg + Metotrexate cada 2 semanas vs Placebo + Metotrexate be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Artritis Reumatoidese g

Bibliography: Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD008341.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Golimumab 100mg + Metotrexate cada 2 semanas	Placebo + Metotrexate	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (Copy) (follow-up 16 weeks; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	11/34 (32.4%)	2/35 (5.7%)	RR 5.16 (1.35 to 23.68)	238 more per 1000 (from 20 more to 1000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		














Remisión de la Enfermedad (Copy) (follow-up 16 weeks; assessed with: Remisión medida con DAS, sin otra especificación)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	4/34 (11.8%)	0/35 (0%)	RR 9.26 (0.52 to 165.65)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
Eventos Adversos (follow-up 16 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	3/34 (8.8%)	3/35 (8.6%)	RR 1.03 (0.22 to 4.75)	3 more per 1000 (from 67 fewer to 321 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		

[1] No es clara la fuente de financiación.

[2] Intervalo de confianza cruza +25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-13

Question: Should Golimumab + Metotrexate vs Placebo + Metotrexate be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Artritis Reumatoide según criterios ACR1987

Bibliography: Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. Meta-Analysis Review]. 2010(1):CD008341.

Quality assessment: No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients: Golimumab + Metotrexate	Placebo + Metotrexate	Effect: Relative (95% CI)	Absolute	Quality	Importance
Actividad de la Enfermedad (follow-up 14-24 weeks; assessed with: ACR50)												











4	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	277/939 (29.5%)	72/483 (14.9%)	RR 2.51 (1.3 to 4.84)	225 more per 1000 (from 45 more to 572 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								6.45%		97 more per 1000 (from 19 more to 248 more)		
								9.77%		148 more per 1000 (from 29 more to 375 more)		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 14-24 weeks; assessed with: Remisión medida con DAS, sin otra especificación)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	69/436 (15.8%)	21/483 (4.3%)	RR 6 (1.52 to 23.64)	217 more per 1000 (from 23 more to 984 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0.65%		32 more per 1000 (from 3 more to 147 more)		







								1.50%		75 more per 1000 (from 8 more to 340 more)		
Calidad de Vida (follow-up 14 weeks; measured with: Modificación del puntaje HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	306	155	-	MD 0.20 lower (0.25 to 0.15 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 14-16 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none[4]	8/276 (2.9%)	16/323 (5%)	RR 0.54 (0.28 to 1.07)	23 fewer per 1000 (from 36 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								3.01%		14 fewer per 1000 (from 22 fewer to 2 more)		
								8.57%		39 fewer per 1000 (from 62 fewer to 6 more)		
Abandono del Tratamiento (follow-up 14 - 24 weeks; assessed with: Abandono por ineficacia del Tratamiento)												
4	randomised trials	no serio			serious[3]	none[4]	8/799 (1%)	11/448 (2.5%)	RR 0.40	15 fewer		CRITICAL





		us risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness					(0.16 to 0.97)	per 1000 (from 1 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		
								5.80%		35 fewer per 1000 (from 2 fewer to 49 fewer)		

[1] I2=80% Modelo de efectos Aleatorios

[2] I2=70% Modelo de efectos Aleatorios

[3] Intervalo de confianza cruza -25%

[4] No es clara la fuente de financiación.

Author(s): MTV

Date: 2014-04-13

Question: Should Certolizumab pegol be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide con persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del uso actual o previo de FARMEs

Bibliography: Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Gálvez Muñoz JG, Saiz Cuenca ES, Fry-Smith A. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD007649.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab pegol	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: ACR50)												











1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	304/783 (38.8%)	30/199 (15.1%)	RR 2.58 (1.83 to 3.62)	238 more per 1000 (from 125 more to 395 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Remisión de la Enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: DAS28 (ESR) <2.6)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	136/778 (17.5%)	6/199 (3%)	RR 5.80 (2.6 to 12.94)	145 more per 1000 (from 48 more to 360 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progesión radiográfica (follow-up 52 weeks; measured with: Punatje de Sharp Modificado; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	727	181	-	MD 2.50 lower (3.7 to 1.3 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Calidad de Vida (follow-up 52 weeks; measured with: HAQ-Di; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	783	199	-	MD 0.43 lower (0.52 to 0.35 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Abandono del Tratamiento (follow-up 8-52 weeks; assessed with: Pérdidas por falta de eficacia)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	286/1511 (18.9%)	346/560 (61.8%)[2]	RR 0.39 (0.36 to 0.43)	377 fewer per 1000 (from	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL











										352 fewer to 395 fewer)		
								62.81 %		383 fewer per 1000 (from 358 fewer to 402 fewer)		
								68.81 %		420 fewer per 1000 (from 392 fewer to 440 fewer)		
Eventos Adversos (follow-up 8-52 weeks; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none[1]	68/1511 (4.5%)	13/560 (2.3%)[2]	RR 2.17 (1.15 to 4.1)	27 more per 1000 (from 3 more to 72 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								1.57%		18 more per 1000 (from 2 more to 49 more)		
								1.83%		21 more per 1000 (from 3 more to 57 more)		







[1] No evaluada la fuente de financiación de los estudios.

[2] Placebo o Metotrexate.

[3] Intervalo de confianza cruza por +25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-14

Question: Should Certolizumab 200mg SC be used for Artrtis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide con persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del uso actual o previo de FARMEs

Bibliography: Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2011(2):CD007649.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 200mg SC	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 52 weeks; assessed with: Cualquier Evento Adverso)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none[2]	432/640 (67.5%)	181/324 (55.9%)	RR 1.21 (1.08 to 1.35)	117 more per 1000 (from 45 more to 196 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								52.8%		111 more per 1000 (from 42 more to 185 more)		
								57.78%		121 more		





										per 1000 (from 46 more to 202 more)		
Remisión de la Enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: DAS28 (ESR) <2.6)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[2]	62/391 (15.9%)	3/100 (3%)	RR 5.29 (1.69 to 16.49)	129 more per 1000 (from 21 more to 465 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Actividad de la Enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[2]	149/393 (37.9%)	15/199 (7.5%)	RR 5.03 (3.04 to 8.32)	304 more per 1000 (from 154 more to 552 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progesión radiográfica (follow-up 52 weeks; measured with: Punatje de Sharp Modificado; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	364	91	-	MD 2.40 lower (4.11 to 0.69 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza cruza +25%

[2] No evaluada la fuente de financiación de los estudios.

Author(s): MTV
Date: 2014-04-13











Question: Should Certolizumab 400SC be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide con persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del uso actual o previo de FARMEs

Bibliography: "Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2011(2):CD007649."

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 400SC	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 52 weeks; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	155/390 (39.7%)	15/199 (7.5%)	RR 5.27 (3.19 to 8.71)	322 more per 1000 (from 165 more to 581 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 24-52 weeks; assessed with: Cualquier Evento Adverso)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none[1]	604/870 (69.4%)	327/552 (59.2%)	RR 1.21 (1.08 to 1.35)	124 more per 1000 (from 47 more to 207 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								57.78%		121 more per 1000 (from 46 more		







										to 202 more)		
								57.79 %		121 more per 1000 (from 46 more to 202 more)		
Remisión de la Enfermedad (Copy) (follow-up 52 weeks; assessed with: DAS28 (ESR) <2.6)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	74/387 (19.1%)	3/99 (3%)	RR 6.31 (2.03 to 19.59)	161 more per 1000 (from 31 more to 563 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progesión radiográfica (follow-up 52 weeks; measured with: Punatje de Sharp Modificado; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	363	90	-	MD 2.60 lower (4.29 to 0.91 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] No evaluada la fuente de financiación de los estudios.

[2] Intervalo de confianza cruza +25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-14

Question: Should Certolizumab 1mg/k/día be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide con persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del uso actual o previo de FARMEs

Bibliography: Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2011(2):CD007649.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 1mg/k/día	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (assessed with: Eventos Adversos de Intensidad Severa)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[1]	none	1/8 (12.5%)	0/12 (0%)	RR 4.33 (0.2 to 94.83)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza cruza por +- 25%

Date: 2014-04-15

Question: Should Certolizumab 5mg/kg día SC be used for Artriris Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide con persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del uso actual o previo de FARMEs

Bibliography: Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2011(2):CD007649.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 5mg/kg día SC	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (assessed with: Infección del Tracto Respiratorio Inferior)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	1/8 (12.5%)	1/12 (8.3%)	RR 1.50 (0.11 to 20.68)	42 more per 1000 (from 74	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL





										fewer to 1000 more)		

[1] Intervalo de confianza cruza por +-25%

Date: 2014-04-15

Question: Should Certolizumab 20mg/kg/día SC be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide con persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del uso actual o previo de FARMEs

Bibliography: Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]. 2011(2):CD007649.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Certolizumab 20mg/kg/día SC**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Eventos Adversos (assessed with: Infección del Tracto Respiratorio Inferior)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	2/8 (25%)	1/12 (8.3%)	RR 3 (0.32 to 27.83)	167 more per 1000 (from 57 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-14

Question: Should Tofacitinib 5mg be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide según criterios ACR1987 con inadecuada respuesta a al menos 1 FARME







Bibliography: Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (FARME): a systematic review and meta-analysis. Clinical rheumatology.33(2):165-73.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib 5mg	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la enfermedad (assessed with: ACR20)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	589/1046 (56.3%)	174/645 (27%)	RR 2.07 (1.8 to 2.38)	289 more per 1000 (from 216 more to 372 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								24.43%		261 more per 1000 (from 195 more to 337 more)		
								27.39%		293 more per 1000 (from 219 more to 378 more)		
Eventos Adversos (assessed with: Eventos Adversos Serios)												
7	randomised trials	no serious risk	no serious inconsistency	serious[2]	serious[4]	reporting bias[3]	41/1132 (3.6%)	20/703 (2.8%)	RR 1.21 (0.71	6 more per 1000 (from 8	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL





		of bias							to 2.05)	fewer to 30 more)		
								1.53 %		3 more per 1000 (from 4 fewer to 16 more)		
								3.77 %		8 more per 1000 (from 11 fewer to 40 more)		
Calidad de vida (follow-up 12-24 weeks; measured with: HAQ-Di; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	reporting bias[3]	0	-	-	MD 0.09 lower (0.19 lower to 0 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Actividad de la enfermedad (follow-up 12-24 weeks[6]; measured with: DAS28; Better indicated by higher values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	0	-	-	MD 0.35 lower (0.53 to 0.18 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] I2=51% Modelo de efectos fijos

[2] ACR20 no es el mejor desenlace para determinar la Actividad de la Enfermedad

[3] Estudios Patrocinados por el desarrollador de Tofacitinib

[4] Intervalo de Confianza cruza por +-25%

[5] Paso por el valor nulo.

[6] No especificado

Date: 2014-04-15

Question: Should Tofacitinib 10mg be used for Artritis Reumatoide?










Settings: Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide según criterios ACR1987 con inadecuada respuesta a al menos 1 FARME

Bibliography: Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (FARME): a systematic review and meta-analysis. Clinical rheumatology.33(2):165-73.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib 10mg	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la enfermedad (assessed with: ACR20)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	serious[2]	no serious imprecision	reporting bias[3]	648/1047 (61.9%)	174/645 (27%)	RR 2.26 (1.97 to 2.6)	340 more per 1000 (from 262 more to 432 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								24.43%		308 more per 1000 (from 237 more to 391 more)		
								27.39%		345 more per 1000 (from 266 more to 438 more)		
Eventos Adversos (assessed with: Eventos Adversos Serios)												





6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	serious[4]	reporting bias[3]	33/1069 (3.1%)	19/638 (3%)	RR 1.02 (0.59 to 1.77)	1 more per 1000 (from 12 fewer to 23 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								1.85 %		0 more per 1000 (from 8 fewer to 14 more)		
								3.77 %		1 more per 1000 (from 15 fewer to 29 more)		
Calidad de vida (follow-up 12-24 weeks; measured with: HAQ-Di; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious[5]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	0	-	-	MD 0.17 lower (0.27 to 0.08 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Actividad de la enfermedad (follow-up 12-24 weeks[6]; measured with: DAS28; Better indicated by higher values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	0	-	-	MD 0.60 lower (0.77 to 0.43 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] I2=51% Modelo de efectos fijos

[2] ACR20 no es el mejor desenlace para determinar la Actividad de la Enfermedad

[3] Estudios Patrocinados por el desarrollador de Tofacitinib

[4] Intervalo de Confianza cruza por +-25%

[5] I2=59%, no especificado efectos fijos o aleatorios.

[6] No especificado














Author(s): MTV

Date: 2014-04-21

Question: Should Abatacept be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Abatacept**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 1.17 (0.58 to 2.41)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%	OR 0.97 (0.40 to 2.31)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios[2] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	-	OR 0.89 (0.61 to 1.26)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%[2]		-		

[1] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto











riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[2] Información ilegible del reporte.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-21

Question: Should Adalimumab be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
18	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 1.35 (0.82 to 2.22)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
15	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 1.23 (0.65 to 2.40)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios[2] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
15				serious[3]	serious[4]	none	-[2]	-		-		











	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency					0%[2]	OR 0.96 (0.94 to 1.27)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[2] Información ilegible del reporte.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-01-28

Question: Should Anakinra be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anakinra	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 1.63 (0.68 to 3.96)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												







4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	no serious imprecision	none	-[2]	0%[2]	OR 4.05 (1.22 to 16.8)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios[2] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	-	OR 1.04 (0.67 to 1.64)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%[2]		-		

[1] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[2] Información ilegible del reporte.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-22

Question: Should Certolizumab be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Certolizumab**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Eventos Adversos[1] (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
6				serious[3]	serious[4]	none	-[1]	-		-		

	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency					0%[1]	OR 1.32 (0.69 to 2.69)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
4	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[1]	serious[3]	no serious imprecision[5]	none	-[1]	0%[1]	OR 4.75 (1.52 to 18.5)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios[1] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
6	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision[5]	none	-[1]	- 0%[1]	OR 1.57 (1.06 to 2.32)	- -	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Información ilegible del reporte.

[2] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%

[5] De acuerdo a lo reportado por los autores, el tamaño de muestra optimo es inferior al tamaño de muestra incluido en el análisis.

Author(s): MTV

Date: 2014-01-28

Question: Should Etanercept be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment	No of patients	Effect		





No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept	Control	Relative (95% CI)	Absolute	Quality	Importance
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
25	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 1.30 (0.82 to 2.17)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
19	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-	0%	OR 1.29 (0.72 to 2.45)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios[2] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
21	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[5]	none	-[2]	- 0%[2]	OR 1.24 (0.93 to 1.69)	- -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[2] Información ilegible del reporte.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%

[5] Intervalo de confianza cruza por +25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-22

Question: Should Golimumab be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N,













Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Golimumab**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Eventos Adversos [1] (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
7	randomised trials[1]	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-[1]	- / 0%[1]	OR 1.34 (0.63 to 2.92)	- / -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
6	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[1]	serious[3]	no serious imprecision	none	-[1]	0%[1]	OR 1.11 (0.45 to 2.59)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios[1] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
8	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-[1]	- / 0%[1]	OR 1.05 (0.67 to 1.69)	- / -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Información ilegible del reporte.

[2] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%














Author(s): MTV

Date: 2014-01-28

Question: Should Infliximab be used for Artritis Reumatoide ?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
15	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	no serious imprecision[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 2.34 (1.40 to 4.14)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
13	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[5]	none	-[2]	0%[2]	OR 1.41 (0.75 to 2.62)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios[2] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
14	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[5]	none	-[2]	- 0%[2]	OR 1.15 (0.85 to 1.57)	- -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[2] Información ilegible del reporte.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con







cáncer).

[4] De acuerdo a lo reportado por los autores, el tamaño de muestra optimo es inferior al tamaño de muestra incluido en el análisis.

[5] intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-01-28

Question: Should Rituximab be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rituximab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 2.74 (0.43 to 28.5)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 0.26 (0.03 to 2.16)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos Adversos Serios [2] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	- 0%[2]	OR 1.71 (0.69	- -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL





									to 4.49)			

[1] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[2] Información ilegible del reporte.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-22

Question: Should Tocilizumab be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes mayores de 16 años con cualquier enfermedad que contemple dentro de su tratamiento el uso de biológicos, excepto VIH

Bibliography: Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tocilizumab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por eventos adversos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 1.83 (0.64 to 5.42)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos serios - infección) (follow-up 6 months; assessed with: Infecciones serias)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	0%[2]	OR 0.84 (0.20	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL











									to 3.56)			
Eventos Adversos Serios[2] (follow-up 6 months; assessed with: Evenros adversos serios)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-[2]	-	OR 0.77 (0.41 to 1.45)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%[2]		-		

[1] Pese a que los autores reportan que la mayoría de los estudios tuvieron bajo sesgo de reporte (63.8%) y más de la mitad de éstos completaron el 20% del seguimiento(54.3%), no es posible determinar la proporción de estudios que tuvieron alto riesgo de sesgos de acuerdo al tipo de medicamento evaluado.

[2] Información ilegible del reporte.

[3] Inclusión de pacientes con otras patologías distintas a Artritis Reumatoide (por ejemplo, inclusión de población con cáncer).

[4] intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-03-20

Question: Should Medicamentos anti TNF vs Metotrexate be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?[1]

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide temprana[2]

Bibliography: Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008;148(2):124-34.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Medicamentos anti TNF**	**Metotrexate**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuestaclínica - not reported												
3	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		CRITICAL
Progresión radiográfica (assessed with: Porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica)												











1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	serious[4]	None	-[5]	-	-[6]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Etanercept - Adalimumab

[2] 2 Estudios, población naive, 1 estudio, población con fallo terapéutico a otro FARME no biológico diferente a MTX (naive a MTX)

[3] Los autores calificaron como leve la calidad de los estudios que evaluaron las comparaciones del grupo de FARMEs no biológicos vs FARME biológicos

[4] No es posible evaluarla con la información reportada en la Revisión Sistemática.

[5] No reporte de numerador y denominador. Reporte de Etanercept: 72%

[6] Estimador de asociación no reportado. p=0.007

Author(s): MTV

Date: 2014-03-20

Question: Should FARME Biológicos vs FARME Sintéticos (No biológicos) be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?[1]

Settings: Pacientes con fallo terapéutico inicial

Bibliography: Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 2008;148(2):124-34.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FARME Biológicos	FARME Sintéticos (No biológicos)	Relative (95% CI)	Absolute		
Mejoria en el desempeño diario o la función física (follow-up 12 months; assessed with: Independencia funcional[1])												
1	observational studies	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	strong association[5]	-[1]	-	OR 3.88 (1.71 to 8.79)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%[1]		-		
Remisión de la enfermedad (follow-up 12 months; assessed with: No especificado[1])												
1				serious[4]			-[1]	-		-		











	observational studies	serious[2]	no serious inconsistency		no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[6]		0%[1]	OR 1.95 (1.20 to 3.19)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] No especificados

[2] Los autores calificaron como leve la calidad de los estudios que evaluaron las comparaciones del grupo de FARMEs no biológicos.

[3] No es posible evaluarla con la información reportada en la Revisión Sistemática.

[4] Pacientes con fallo terapéutico previo

[5] Se considera como alto tamaño del efecto debido al valor de su estimador: 3.88

[+6] Hallazgos para este desenlace no consistentes con lo reportado en estudios similares, pero de tipo RCT

Date: 2014-03-10

Question: Should Metotrexate en terapia combinada con otro FARME no biológico vs Metotrexate en Monoterapia be used for Artritis Reumatoide ?

Settings: Pacientes con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de Artritis Reumatoide y respuesta inadecuada a MTX

Bibliography: Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. (4):CD008495.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metotrexate en terapia combinada con otro FARME no biológico**	**Metotrexate en Monoterapia**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al Tratamiento (follow-up 6-12 months; assessed with: ACR50)												
3	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious	no serious	none	57/206 (27.7%)	12/198 (6.1%)	RR 4.54	215 more per	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL














		risk of bias		indirectness	imprecision				(2.51 to 8.2)	1000 (from 92 more to 436 more)		
								3.7%		131 more per 1000 (from 56 more to 266 more)		
								7.89%		279 more per 1000 (from 119 more to 568 more)		
Abandono del tratamiento (assessed with: Abandono por falta de eficacia)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	13/243 (5.3%)	28/233 (12%)	RR 0.42 (0.21 to 0.84)	70 fewer per 1000 (from 19 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								4.11%		24 fewer per 1000 (from 7 fewer to 32 fewer)		
								37.03%		215 fewer per 1000		











										(from 59 fewer to 293 fewer)		
Eventos Adversos (assessed with: Abandono del tratamiento por Eventos Adversos)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	41/291 (14.1%)	22/274 (8%)	RR 1.89 (1.05 to 3.413)	71 more per 1000 (from 4 more to 194 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								3.70%		33 more per 1000 (from 2 more to 89 more)		
								6.76%		60 more per 1000 (from 3 more to 163 more)		
Calidad de Vida (measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	243	233	-	MD 0.28 lower (0.36 to 0.21 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Disminución en la progresión radiográfica de la enfermedad (measured with: Puntaje de Sharp; Better indicated by lower values)												













1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	18	26	-	MD 1.40 lower (2.81 lower to 0.01 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Intervalo cruza por valor crítico

[2] Intervalo de confianza amplio, no significativo.

Author(s): Oscar Guevara
Question: Leflunomida + Metotrexate vs Metotrexate para Artritis Reumatoide
Bibliography (systematic reviews): Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, Wells GA. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD002047

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Leflunomida+ Metotexate**	**Metrotexate**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Respuesta al tratamiento ACR50 (follow up: median 24 weeks; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	34/130 (26.2)%	8/133 (6.0)%	**RR 0.23** (0.11 to 0.48)	46 fewer per 1000(from 31 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud y función 24 semanas (follow up: mean 24 weeks; assessed with: Cambios en puntajes HAQ)												
















Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Leflunomida+ Metotexate	Metrotexate	Relative (95 % CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	130	133	-	MD **0.3 lower** (0.42 lower to 0.18 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Abandonos por eventos adversos a 24 semanas (follow up: mean 24 weeks; assessed with: Proporcion de abandonos por eventos adversos a las 24 semanas)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	not serious	16/130 (12.3)%	9/133 (6.8)%	**RR 1.82** (0.83 to 3.97)	55 more per 1000(from 12 fewer to 201 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

Date: 2014-03-11
Question: Should Metotrexate en terapiacombinada vs MetotrexateMonoterapia be used for AtrtitisReumatoide?
Settings: Pacientesmayores de 18 años con ArtritisReumatoide con inadecuadarespuesta FARME no MTX
Bibliography: Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. (4):CD008495.














Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Metotrexate en terapiacombinada	MetotrexateMonoterapia	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al Tratamiento (follow-up 12-24 months; assessed with: ACR50)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	20/80 (25%)	12/78 (15.4%)	RR 1.68 (0.94 to 2.99)	105 more per 1000 (from 9 fewer to 306 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								7.4%		50 more per 1000 (from 4 fewer to 147 more)		
								33.33%		227 more per 1000 (from 20 fewer to 663 more)		
Remisión de la enfermedad (assessed with: EULAR)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[1]	none	4/56 (7.1%)	1/54 (1.9%)	RR 3.86 (0.45 to	53 more per 1000 (from	⊕⊕OO LOW	CRITICAL










									33.42)	10 fewer to 600 more)		
								0%		-		
Eventos Adversos (assessed with: Abandono del tratamiento por Eventos Adversos)												
6	randomised trials	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1,3]	none	46/233 (19.7%)	31/232 (13.4%)	RR 1.53 (0.74 to 3.183)	71 more per 1000 (from 35 fewer to 292 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								8.69%		46 more per 1000 (from 23 fewer to 190 more)		
								22.22%		118 more per 1000 (from 58 fewer to 485 more)		
Abandono del tratamiento (assessed with: Abandono por falta de eficacia)												
5	randomised trials	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	9/164 (5.5%)	29/165 (17.6%)	RR 0.63 (0.34 to 1.17)	65 fewer per 1000 (from 116 fewer	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL





										to 30 more)		
								3.70%		14 fewer per 1000 (from 24 fewer to 6 more)		
								43.47%		161 fewer per 1000 (from 287 fewer to 74 more)		
Calidad de Vida (measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	34	34	-	MD 0.17 lower (0.48 lower to 0.14 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Reducción de la actividad de la enfermedad (measured with: DAS[4]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22	18	-	MD 1.30 lower (1.74 to 0.86 lower)[6]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Intervalo cruza valor(es) crítico(s)

[2] Pese a que hay un estudio con inconvenientes con el cegamiento, se considera que este item no afecta la medición de este desenlace

[3] Intervalo amplio, no significativo

[4] No especificada escala (DAS28 o DAS44)







[5] Estudio con limitaciones en el ocultamiento y el cegamiento

[6] A favor de Terapia combinada

Author(s): MTV

Date: 2014-04-09

Question: Should Adalimumab be used for Artritis Reumatoide con fallo a biológico?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide con fallo al menos a 1 anti TNF

Bibliography: Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 3-12 months; assessed with: Pérdidas debido a Eventos Adversos)												
4	observational studies[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[3]	58/991 (5.9%)	-	-[1]	-[1]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%[1]		-		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 3-12 months; assessed with: ACR50)												
3	observational studies[1]	serious[1,2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[3]	320/964 (33.2%)	-	-[1]	-[1]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%[1]		-		
Actividad de la enfermedad (follow-up 12 months; measured with: DAS28; Better indicated by lower values)												
1	observational studies[4]	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[3]	27	-	-	mean 3.20 higher (2.95 to 3.45 higher)[1]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Estudios sin grupo control

[2] Dos estudios con pérdidas al seguimiento superiores al 15%. Un estudio no reportó las pérdidas.







[3] Estudio sin grupo control. No manejo de confusión.

[4] Pérdidas al seguimiento del 16.7%

Author(s): MTV

Date: 2014-04-09

Question: Should Etanercetp be used for Artritis Reumatoide con fallo a Biológico?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide con fallo al menos a 1 anti TNF

Bibliography: Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercetp	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 3-12 months; assessed with: Pérdidas debido a Eventos Adversos)												
4	observational studies[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[3]	13/269 (4.8%)	- 0%[1]	-[1]	-[1] -	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Actividad de la enfermedad (follow-up 12 months; measured with: DAS28; Better indicated by lower values)												
1	observational studies	serious[2,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[3]	49	-	-	mean 0.47 lower (1.06 lower to 0.12 higher)[1]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Actividad de la Enfermedad (follow-up 3-12 months; assessed with: ACR50)												
4	observational studies[1]	serious[1,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[3]	75/322 (23.3%)	- 0%[1]	-[1]	-[1] -	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 3-6 months; measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												















1	observational studies	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[3]	37	-	-	median 0.00 higher (0 to 0 higher)[6]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Estudios sin grupo control

[2] No reporte claro de pérdidas al seguimiento

[3] Estudio sin grupo control. No manejo de confusión.

[4] Criterios de inclusión no claramente definidos.

[5] Dos estudios con pérdidas al seguimiento superiores al 15%. Un estudio no reportó las pérdidas.

[6] No Reportado. Solo reporte de promedio

Author(s): MTV

Date: 2014-04-09

Question: Should Infliximab be used for Artritis Reumatoide con fallo a biologicos?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide con fallo al menos a 1 anti TNF

Bibliography: Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Abandono del tratamiento (assessed with: Abandono por cualquier razón)												
1	observational studies	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[1]	6/21 (28.6%)	0%[2]	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	

[1] Sin grupo control. No ajuste de confusores.

[2] No grupo control













Author(s): MTV

Date: 2014-04-10

Question: Should Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral be used for Artritis Reumatoide con fallo a biológicos?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide con fallo al menos a 1 anti TNF

Bibliography: Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Calidad de vida (follow-up 12 months; measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	534	-	-	mean 0.11 lower (0.18 to 0.04 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos Adversos (follow-up 6-12 months; assessed with: Pérdidas debido a Eventos Adversos)												
2	observational studies[2]	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[4]	43/432 (10%)	-	-[2]	-[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%[2]		-		
Actividad de la Enfermedad (follow-up 3 months; assessed with: ACR50)												
1	observational studies[2]	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[4]	87/337 (25.8%)	-	-[2]	-[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%[2]		-		

[1] Estudio con grupo control. No reportan datos del grupo control

[2] Estudios sin grupo control

[3] Dos estudios con pérdidas al seguimiento superiores al 15%. En tres estudios no fueron claras y en tres no aplicó este ítem.

[4] Estudio sin grupo control. No manejo de confusión.

[5] No selección consecutiva. Calificación de pérdidas al seguimiento como No Aplica.














Author(s): MTV

Date: 2014-04-12

Question: Should Rituximab be used for Artritis Reumatoide con fallo a biológico?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide con fallo al menos a 1 anti TNF

Bibliography: Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rituximab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos Adversos (follow-up 24 weeks; assessed with: Abandono por Eventos Adversos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	8/308 (2.6%)	2/209 (0.96 %)	RR 2.71 (0.58 to 12.65)	16 more per 1000 (from 4 fewer to 111 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Actividad de la enfermedad (follow-up 48 weeks; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	39/308 (12.7%)	2/209 (0.96 %)	RR 13.23 (3.23 to 54.2)[2]	117 more per 1000 (from 21 more to 509 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Actividad de la enfermedad (follow-up 24 weeks; assessed with: DAS28. Cambio desde la linea de base)												
1	randomised trials	no serious risk	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious	none	82/298 (27.5%)	11/201	RR 5.03 (2.75	221 more per	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL







		of bias			imprecision			(5.5%)	to 9.19)	1000 (from 96 more to 448 more)		
Calidad de Vida (follow-up 24 weeks; measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	298	201	-	MD 0.30 lower (0.4 to 0.2 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza cruza por +-25%

[2] Resultados con datos imputados por pérdidas realizado por los autores de la Revisión Sistemática.

Author(s): MTV

Date: 2014-04-15

Question: Should Abatacept be used for Artritis Reumatoide con fallo a biológico?

Settings: Pacientes con Artritis Reumatoide con fallo al menos a 1 anti TNF

Bibliography: Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Abatacept**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Eventos Adversos (follow-up 6 months; assessed with: Pérdidas por Eventos Adversos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	9/258 (3.5%)	5/133 (3.8%)	RR 0.93 (0.32 to 2.71)	3 fewer per 1000 (from 26 fewer	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

										to 64 more)		
Abandono del Tratamiento (follow-up 6 months; assessed with: Abandono por falta de eficacia)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/258 (5.4%)	27/133 (20.3%)	RR 0.27 (0.15 to 0.49)	148 fewer per 1000 (from 104 fewer to 173 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Actividad de la enfermedad (follow-up 6 months; assessed with: ACR50)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	52/258 (20.2%)	5/133 (3.8%)	RR 5.36 (2.19 to 13.1)	164 more per 1000 (from 45 more to 455 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Remisión de la Enfermedad (follow-up 6 months; assessed with: DAS28<2.6)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/258 (10.1%)	1/133 (0.75%)	RR 13.40 (1.84 to 97.69)	93 more per 1000 (from 6 more to 727 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza cruza por +-25%

Author(s): MTV

Date: 2014-05-04

Question: Should Tofacitinib 5mg + Metotrexate vs Adalimumab 40mg + Metotrexate be used for Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes con fallo a FARME y biológico

Bibliography: Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (FARME): a systematic review and meta-

analysis. Clinical rheumatology.33(2):165-73. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):293.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib 5mg + Metotrexate	Adalimumab 40mg + Metotrexate	Relative (95% CI)	Absolute		
Actividad de la enfermedad (follow-up 6 months; assessed with: ACR20)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	reporting bias[4]	101/196 (51.5%)	94/199 (47.2%)	RR 1.09 (0.89 to 1.33)[5]	43 more per 1000 (from 52 fewer to 156 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Calidad de vida[6] (follow-up 3 months; measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[4]	196	199	-	MD 0.06 lower (0.068 to 0.051 lower)[5,7]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Remisión de la enfermedad[6] (follow-up 6 months; assessed with: DAS28<2.6)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	reporting bias[4]	11/177 (6.2%)	12/178 (6.7%)	RR 0.92 (0.41 to 2.03)[5]	5 fewer per 1000 (from 40	⊕OOO VER	CRITICAL





								0%		fewer to 69 more) -	Y LOW	
Eventos Adversos (follow-up 3 months; assessed with: Abandono del tratamiento por eventos Adversos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	reporting bias[4]	14/204 (6.9%)	10/204 (4.9%) 0%	RR 1.40 (0.63 to 3.07)[5]	20 more per 1000 (from 18 fewer to 101 more) -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Eventos Adversos a 12 meses (follow-up 12 months; assessed with: Abandono del tratamiento por eventos Adversos)												
1	randomised trials	very serious[1,9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	reporting bias[4]	13/143 (9.1%)	13/155 (8.4%) 0%	RR 1.08 (0.52 to 2.25)[5]	7 more per 1000 (from 40 fewer to 105 more) -	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Autores de la revisión indican sesgo de reporte de desenlaces de eficacia, menos del 80% de la población completó el tiempo se seguimiento e información inadecuada sobre los pacientes que no tuvieron reducción del 20% de la actividad y que se encontraban asignados a las intervenciones (Tofacitinib 5 o 10 mg)

[2] Se considera que la medición de actividad de la enfermedad con ACR20 no es lo más apropiado.

[3] Intervalo de confianza cruza por +25%

[4] Todos los estudios incluidos fueron patrocinados por la industria.

[5] No reportado. Se calcula con datos publicados

[6] Imputación de no respuesta

[7] Supuestos con base en la gráfica: Desviación estándar: Tofacitinib: 0.04 Adalimumab: 0.05. Varianzas iguales.

[8] Intervalo de confianza cruza por +-25%

[9] Considerables pérdidas al seguimiento sin reporte de causas de abandono. Tofacitinib: 30% Adalimumab: 25%







Author(s): Grillo-Ardila Carlos Fernando

Date: 2014-01-09

Question: Should non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol be used in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis?

Settings: outpatient

Bibliography: Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD008872. DOI: 10.1002/14651858.CD008872.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Pulmonary adverse events on aspirin (timing of exposure mean 8 years[1]; assessed with: Methotrexate pneumonitis on aspirin)												
1	observational studies	very serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	8 cases 26 controls		OR 1.13 (0.21 to 5.86)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								21%		21 more per 1000 (from 157 fewer to 399 more)		











Pulmonary adverse events on NSAIDs (timing of exposure mean 8 years[1]; assessed with: Methotrexate pneumonitis on NSAIDs)											
1	observational studies	very serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	19 cases 17 controls		OR 2.36 (0.55 to 10.01)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								46%		208 more per 1000 (from 141 fewer to 435 more)		
Hepatic adverse events on aspirine (follow-up mean 3.5 years[1]; measured with: Hepatic enzyme abnormalities/mean SGOT; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)											
1	observational studies	very serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	46	186	-	mean 33.20 higher (0 to 0 higher)[6]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Hepatic adverse events on NSAIDs - not reported[7]											
1	-	-[8]	-	-[3]	-[4]	none	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Renal adverse events on aspirine (follow-up mean 6 weeks; measured with: Renal adverse events/plasma clearance of EDTA labelled with chromium-51; range of scores: 0-120; Better indicated by higher values)											
1	observational studies	very serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	11	11	-	mean 76 higher (0 to 0	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL







										higher)[10]		
Renal adverse events on NSAIDs - not reported[11]												
1	-	-[12]	-	-[3]	-[4]	none	12	7	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Haematological adverse events on NSAIDs - not reported[13]												
1	-	-[14]	-	-[3]	-[4]	none	-	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Withdrawals due to adverse events on NSAIDs (follow-up mean 6 months; assessed with: Withdrawals due to adverse events)												
1	observational studies	very serious[15]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	31/59 (52.5%)	28/59 (47.5%)	RR 1.10 (0.77 to 1.58)	47 more per 1000 (from 109 fewer to 275 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								37%		37 more per 1000 (from 85 fewer to 215 more)		
								57%		57 more per 1000		














										(from 131 fewer to 331 more)		

[1] taken from reference

[2]Some limitactions in selection of controls, ascertainment of exposure and non response rate.

[3] This systematic review included people at least 18 years of age with a diagnosis of inflammatory arthritis receiving treatment with methotrexate, any dose, duration or route.

[4] Not optimal information size. Low rate of events.Confidence interval cross appreciable damage or benefit.

[5] Some limitations in ascertainment of exposure, comparability of cohorts, assessment of outcome and adequate length follow-up.

[6] $P = 0.002$

[7] In Fathi 2002, 18 out of 40 participants were taking NSAIDs. No relationship was seen between histological characteristics of liver damage (using Roenigk and Iowa classifications) and NSAID use. Neither multiple linear regression nor logistic regression analysis showed an effect of concurrent NSAID on liver histology, although data were not given separately for medication with methotrexate compared with methotrexate and NSAIDs. In addition, no significant changes in the mean values of biochemical liver function tests occurred.

[8] Some limitation on free of other bias.

[9] Some limitations on blinded assessment of primary outcomes, protection against contamination and follow-up of patients.

[10] $P < 0.001$. This effect was reversible as Cr-EDTA increased to 85 ml/min during continued treatment with methotrexate alone ($P < 0.01$).

[11] Svendsen 2005 evaluated the effect of methotrexate alone or in combination with NSAIDs on the urinary excretion of glutathione S-transferase (GST), a marker of renal tubular injury, and on urinary albumin, a marker of glomerular or combined glomerular and tubular injury. No differences were seen in the urinary excretion of GST or albumin between participants undergoing concurrent NSAID treatment and those without NSAIDs, although the specific data were not given.

[12] Some limitations on ascertainment of exposure, comparability of cohorts and adequacy of follow up of cohorts.

[13] There was a significant correlation between thrombocytopenia on the day of administration of the weekly dosage of methotrexate with combined NSAID use ($r = 0.6$, $P < 0.05$). A continuously low platelet count was not seen if NSAIDs were withheld the day of methotrexate administration.

[14] Some limitations on ascertainment of exposure, comparability of cohorts and adequate length follow-up.

[15] Some limitations on ascertainment of exposure, demonstration that outcome of interest was not present at start of study, comparability of cohorts, assessment of outcome and adequacy of follow up of cohorts.







PREGUNTA 5. ¿Cuál es el manejo más efectivo y seguro en los pacientes con Artritis Reumatoide en remisión?

Pregunta:EULAR a los 6 meses como factor pronóstico de Remisión en paciente con Artritis Reumatoide

Población: Regresión ajustada por Género, dolor, ESR, hemoglobina, FR, DAS_{28}

Bibliografía: Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictorsforremission in rheumatoidarthritispatients: A systematicreview. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Aug;62(8):1128-43.

Evaluación de la Calidad							**Número de pacientes**		**Efecto**			
No of estudios	**Diseño**	**Limitaciones**	**Inconsistencia**	**Dirección**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Adecuada Respuesta al año (EULAR)**	**Control**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto**	**Calidad**	**Importancia**
Remisión (Seguimiento 2 años)												
1	Observational studies	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	strong association[2]	-	-	OR 6.2 (1.6 to 24)	-	BAJO	CRÍTICO
								0%		-		

[1]Calificación de los autores como baja calidad

[2] Estimador de asociación importante significativamente estadístico al ajustarlo por potenciales confusores.

Pregunta: Modificación ó retiro del esquema terapéutico con FARME vs Mantenimiento del esquema en pacientes con Artritis Reumatoide Establecida que alcanzan remision?[1]

Población: Adultos con Artritis Reumatoide Establecida en Remisión





Bibliografía:O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1823-6.

Evaluación de la Calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No of estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Dirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Adecuada Respuesta al año (EULAR)	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Actividad de la enfermedad (Seguimiento 1-24 meses; medido con: Deterioro - "Llamarada")												
6	Randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	None	43/248 (17.3%)	117/253 (46.2%)	RR 0.31 (0.16 to 0.57)	319 fewer per 1000 (from 199 fewer to 388 fewer)	ALTO	CRITICO
								37.06%		256 fewer per 1000 (from 159 fewer to 311 fewer)		
								78.94%		545 fewer per		







										1000 (from 339 fewer to 663 fewer)		

[1]Metrotexate, Azatioprina, Sales de oro Intramusculares, Penicilamina

[2]No se consideró que hubiera inconsistencia seria, debido a que la dirección del estimador se mantuvo en todos los análisis de sensibilidad, aunque los autores no reportaron los valores de dichos análisis.





Pregunta: Retiro de Monoterapia secuencial para Artritis Reumatoide Temprana en remisión

Población: Adultos con Artritis Reumatoide Temprana en Remisión

Bibliografía: Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):315-9.

Evaluación de la Calidad							Resumen de los Hallazgos					Importancia
							Número de pacientes		Efectos		Calidad	
No of estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Dirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Monoterapia Secuencial	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Reinicio Terapia (Seguimiento: 5 años; Medido con: Pacientes que reiniciaron tratamiento)												
1	observational studies	very serious[1]	not serious	not serious	serious [1]	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect		15/31 (48.4)%	not estimable	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	MUY BAJO	CRITICO

1. Estudio longitudinal posterior a ensayo clínico donde sólo se le realizó seguimiento al 22.63% de la población inicial, la cual presentó remisión de la enfermedad. Alto riesgo de sesgo de confusión y bajo tamaño de muestra.








Pregunta: Retiro de Terapia combinada paso a paso para Artritis Reumatoide Temprana en remisión

Población: Adultos con Artritis Reumatoide Temprana en Remisión

Bibliografía: Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):315-9.

Evaluación de la Calidad							Resumen de los Hallazgos					Importancia
							Número de pacientes		Efectos		Calidad	
No of estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Dirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Terapia combinada paso a paso	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Reinicio Terapia (Seguimiento: 5 años; Medido con: Pacientes que reiniciaron tratamiento)												
1	observational studies	serious [1]	not serious	not serious	serious [1]	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect		9/24 (37.5)%	not estimable	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	MUY BAJO	CRITICO

1. Estudio longitudinal posterior a ensayo clínico donde sólo se le realizó seguimiento al 22.63% de la población inicial, la cual presentó remisión de la enfermedad. Alto riesgo de sesgo de confusión y bajo tamaño de muestra.

Pregunta: Retiro de Terapia combinada con Prednisona para Artritis Reumatoide Temprana en remisión

Población: Adultos con Artritis Reumatoide Temprana en Remisión







Bibliografía: Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):315-9.

Evaluación de la Calidad							Resumen de los Hallazgos					Importancia
							Número de pacientes		Efectos		Calidad	
No of estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Dirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Inicio de Terapia con Prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Reinicio Terapia (Seguimiento: 5 años; Medido con: Pacientes que reiniciaron tratamiento)												
1	observational studies	serious [1]	not serious	not serious	serious [1]	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect		14/24 (58.3)%	not estimable	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	MUY BAJO	CRITICO

1. Estudio longitudinal posterior a ensayo clínico donde sólo se le realizó seguimiento al 22.63% de la población inicial, la cual presentó remisión de la enfermedad. Alto riesgo de sesgo de confusión y bajo tamaño de muestra.

Pregunta: Retiro de Terapia de FARME combinada con infliximab para Artritis Reumatoide Temprana en remisión

Población: Adultos con Artritis Reumatoide Temprana en Remisión

Bibliografía: Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):315-9.












Evaluación de la Calidad							Resumen de los Hallazgos					
							Número de pacientes		Efectos			
No of estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Dirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Inicio de Terapia con Prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto	Calidad	Importancia
Reinicio Terapia (Seguimiento: 5 años; Medido con: Pacientes que reiniciaron tratamiento)												
1	observational studies	serious [1]	not serious	not serious	serious [1]	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect		15/36 (41.7)%	not estimable	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	MUY BAJO	CRITICO

1. Estudio longitudinal posterior a ensayo clínico donde sólo se le realizó seguimiento al 22.63% de la población inicial, la cual presentó remisión de la enfermedad. Alto riesgo de sesgo de confusión y bajo tamaño de muestra.










PREGUNTA 6. ¿Cuáles son las intervenciones no farmacológicas más efectivas y seguras para el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-27

Question: Should Educación al paciente (Terapia comportamental, soporte psicológico, instrucciones formales estructuradas) vs Control (No intervención) be used for el tratamiento de los pacientes con diagnóstico confirmado de Artritis reumatoide?

Settings: Mayores de 18 años, ambulatorios.

Bibliography: Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker HJJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD003688.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Educación al paciente (Terapia comportamental, soporte psicológico, instrucciones fomrales estructuradas)	Control (No intervención)	Relative (95% CI)	Absolute		
Discapacidad a corto plazo (primer seguimiento) (follow-up 3-36 weeks[1]; measured with: HAQ Health Assessment Questionnaire principalmente[2]; Better indicated by lower values)												
38	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness[4]	no serious imprecision	none	1153	1122	-	SMD 0.17 lower (0.25	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL










										to 0.09 lower)		
Discapacidad a largo plazo (seguimiento final) (follow-up 3-14 months[5]; measured with: HAQ Health Assessment Questionnaire principalmente[2]; Better indicated by lower values)												
23	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness[4]	no serious imprecision	none	651	657	-	SMD 0.09 lower (0.2 lower to 0.02 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Valoración Global del paciente a corto plazo (primer seguimiento) (follow-up 3-36 weeks; measured with: AIMS escala de impacto de la artritis[7]; Better indicated by lower values)												
6	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness[4]	no serious imprecision	none	181	177	-	SMD 0.28 lower (0.49 to 0.07 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Valoracion global del paciente largo plazo (follow-up 3-14 months; measured with: AIMS escala de impacto de la artritis[7]; Better indicated by lower values)												
8	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	302	316	-	SMD 0.06 lower (0.22 lower to 0.1 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Actividad de la enfermedad corto plazo (follow-up mean 3-36 weeks; Better indicated by lower values)												
14	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency[8]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	326	321	-	SMD 0.03 lower (0.19 lower to 0.12 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Actividad de la enfermedad a largo plazo (follow-up mean 3-14 months; Better indicated by lower values)												










11	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency[8]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	359	359	-	SMD 0.05 lower (0.2 lower to 0.1 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Dolor corto plazo (follow-up 3-36 weeks; measured with: Escala visual análoga; Better indicated by lower values)												
36	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1119	1100	-	SMD 0.08 lower (0.16 lower to 0 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Dolor a largo plazo (follow-up 3-14 months; measured with: Escala visual análoga; Better indicated by lower values)												
19	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	530	543	-	SMD 0.07 lower (0.19 lower to 0.05 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Amplia variabilidad de la medición al finalizar el tratamiento: entre 3 semanas y 9 meses, la mayoría entre 2 y 4 meses.

[2] Se utilizaron otras escalas también: AIMS-2, HAQ modificada, AIMS, DAQ, entre otras, en diferentes estudios.

[3]

[4] Se utilizaron diferentes intervenciones educativas, fueron agrupadas en : información unicamente, consejo y tratamiento del comportamiento.

[5] Amplia variabilidad entre los estudios sobre el momento de la medición final: 3 a 14 meses).

[6] En la mayoría de estudios no se reporta el método de aleatorización. Igualmente los reportes fueron pobres en la descripción de las co-intervenciones. El puntaje medio para estos dos ítems fue de 0,44 sobre 2 posibles).

[7] Se utilizaron también otras escalas o preguntas únicas sobre como calificaría su estado de salud.

[8] Hay estudios tanto con efecto favorable a la educación como al control

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-11










Question: Should Programas de Auto-Manejo (o auto-cuidado) vs Cuidado usual be used for el manejo de pacientes con dolor musculoesquelético crónico (incluye Artritis reumatoide, osteoartritis, fibromialgia, dolor lumbar, cervical o del hombro) con más de 3 meses de síntomatología?

Settings: Pacientes adultos mayores a 18 años

Bibliography: Du S, Yuan C, Xiao X, Chu J, Qiu Y, Qian H. Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns. 2011 Dec;85(3):e299-310.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Programas de Auto-Manejo (o auto-cuidado)	Cuidado usual	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor a 4 meses (follow-up mean 4 months; measured with: Escala visual análoga; Better indicated by lower values)												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1689	1279	-	SMD 0.23 lower (0.36 to 0.1 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Dolor a 12 meses (follow-up mean 12 months; measured with: Escala visual analoga; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	800	770	-	SMD 0.14 lower (0.23 to 0.04 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Discapacidad relacionada con artritis 4 meses (follow-up mean 4 months; measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1427	1003	-	SMD 0.06 lower (0.17 lower to 0.05 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Discapacidad relacionada con artritis 12 meses (follow-up mean 12 months; measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												












3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	800	770	-	SMD 0.17 lower (0.27 to 0.07 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Mayoría de estudios sin ocultamiento de la asignación, algunos sin descripción del método de aleatorización. Algunos sin evaluación de desenlaces enmascarada para el evaluador.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Terapia ocupacional completa (Incluye: entrenamiento en función motora, en habilidades, instrucción en protección de la articulación, consejería, instrucción en uso de dispositivos, provisión de férulas) vs No tratamiento be used for Artritis reumatoide con diagnóstico clínico?[1]

Settings: Pacientes con criterios diagnósticos completos de AR

Bibliography: Steultjens EEMJ, Dekker JJ, Bouter LM, Schaardenburg DD, Kuyk MAMAH, Van den Ende ECHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003114.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Terapia ocupacional completa (Incluye: entrenamiento en función motora, en habilidades, instrucción en protección de la articulación, consejería, instrucción en uso de dispositivos, provisión de férulas)	No tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute		














Habilidad funcional (follow-up mean 12 weeks; measured with: Cuestionario; Better indicated by lower values)											
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[2]	51	50	-	mean 0.49 lower (0.89 to 0.1 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Incluye: entrenamiento en función motora, en habilidades, instrucción en protección de la articulación, consejería, instrucción en uso de dispositivos, provisión de férulas

[2] Posible sesgo de publicacion en la revisión sistemática por falta de publicación de estudios negativos pequeños.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Instrucción de protección de la articulación vs Educación estándar be used for Artritis reumatoidea?

Settings: Ambulatorios

Bibliography: Steultjens EEMJ, Dekker JJ, Bouter LM, Schaardenburg DD, Kuyk MAMAH, Van den Ende ECHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003114.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Instrucción de protección de la articulación**	**Educación estándar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Habilidad funcional (measured with: Observación JPBA; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	63	58	-	SMD 0.98 lower (1.36 to 0.6 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL














		risk of bias										

[1] Posible sesgo de publicación en la revisión sistemática, por falta de publicación de estudios pequeños con resultados negativos.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Guanteletes de muñeca para el trabajo vs No ferula be used for Diagnóstico establecido de Artritis reumatoide?

Settings: Mayores a 18 años

Bibliography: Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Tugwell P, Wells GA. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD004018.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Guanteletes de muñeca para el trabajo**	**No ferula**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Fuerza de agarre mano no dominante inmediato (measured with: mmHg; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	19	19	-	MD 29.1 lower (54.04 to 4.16 lower)[2]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Pequeño número de pacientes

[2] Con guantelete (férula palmar) disminuyó la fuerza de agarre, en la mano no dominante

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04














Question: Should Férula en la muñeca para la mano en reposo vs No férula be used for Artritis reumatoidea?

Settings: AR con compromiso de la mano

Bibliography: Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Tugwell P, Wells GA. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD004018.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Férula en la muñeca para la mano en reposo	No férula	Relative (95% CI)	Absolute		
Preferencia a un mes (follow-up 1-6 months; assessed with: Proporción de pacientes que prefieren la férula)												
1	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	22/39 (56.4%)	4/39 (10.3%)	RR 5.5 (2.09 to 14.49)	46 more per 100 (from 11 more to 100 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
Fuerza de agarre (follow-up mean 6 months; measured with: mmHg; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	28	30	-	MD 1.74 higher (6.36 lower to 9.83 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Diseño Cross over

[2] Pequeño número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Zapatos con profundidad adicional vs Zapatos regulares (normales) be used for Artritis reumatoidea?












Settings: AR de extremidades inferiores

Bibliography: Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Tugwell P, Wells GA. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD004018.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Zapatos con profundidad adicional	Zapatos regulares (normales)	Relative (95% CI)	Absolute		
Desempeño salud (follow-up mean 2 months; measured with: Standford Health Assessment Questionnaire HAQ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	15	15	-	MD 0.2 lower (0.35 to 0.05 lower)[2]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Dolor al caminar (follow-up mean 2 months; measured with: VAS ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	15	15	-	MD 18.7 lower (28.46 to 8.94 lower)[2]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] No explanation was provided

[2] A favor del tratamiento

[3] Pequeño número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Plantillas semi-rígidas vs Zapatos con profundidad adicional be used for Artritis reumatoidea?

Settings: AR extremidades inferiores










Bibliography: Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Tugwell P, Wells GA. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD004018.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Plantillas semi-rígidas	Zapatos con profundidad adicional	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor (follow-up median 12 weeks; measured with: VAS 1-10cm; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	24	24	-	MD 1.9 lower (3.29 to 0.51 lower)[2]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Pequeño numero de pacientes

[2] Favorece tratamiento

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-03

Question: Should Entrenamiento capacidad aeróbica basado en tierra vs Ejercicio isometrico o no ejercicio be used for Artritis reumatoidea clásica o definida por criterios ARA?[1]

Settings: Hombres y mujeres mayores a 18 años

Bibliography: Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van den Ende ECHM. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006853.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance






No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Entrenamiento capacidad aeróbica basado en tierra**	**Ejercicio isometrico o no ejercicio**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Habilidad funcional (follow-up 8-12 weeks[2]; measured with: AIMS, FSI; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	32	34	-	SMD 0.03 higher (0.46 lower to 0.51 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Definido como ejercicio con suficiente intensidad, duración y frecuencia para mejorar la capacidad aeróbica y/o el fortalecimiento muscular

[2] Un estudio tuvo seguimiento a 9 meses

[3] No reporte de ocultamiento de la asignación, ni del enmascaramiento en la evaluacion de desenlaces

[4] Pequeño numero de pacientes.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Entrenamiento basado en tierra en capacidad aerobica y fortalecimiento muscular vs Ejercicios isométricos / no ejercicio be used for Artritis reumatoidea?

Settings: Hombres y mujeres mayores a 18 años

Bibliography: Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van den Ende ECHM. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006853.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Entrenamiento basado en tierra en capacidad aerobica y fortalecimiento muscular	Ejercicios isométricos / no ejercicio	Relative (95% CI)	Absolute		
Habilidad funcional (follow-up mean 12 weeks; measured with: Fries index, HAQ; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	37	37	-	SMD 0.4 lower (0.86 lower to 0.06 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Actividad de la enfermedad a largo plazo (follow-up mean 24 months; measured with: ESR, dolor, conteo articulaciones con edema, DAS; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	147	158	-	SMD 0.16 lower (0.39 lower to 0.06 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Daño articular medido por radiología (follow-up mean 24 months; measured with: Larsen score; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	147	158	-	SMD 0.15 lower (0.37 lower to 0.08 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Pequeño numero de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-10

Question: Should Ejercicio acuático vs Ejercicio en tierra be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide?[1]







Settings: Pacientes con diagnóstico de Artritis reumatoide o de osteoartritis.

Bibliography: Batterham SI, Heywood S, Keating JL. Systematic review and meta-analysis comparing land and aquatic exercise for people with hip or knee arthritis on function, mobility and other health outcomes. BMC usculoskelet Disord. 2011 Jun 2;12:123

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ejercicio acuático	Ejercicio en tierra	Relative (95% CI)	Absolute		
Función (follow-up 6-18 weeks; measured with: AIMS2; Better indicated by lower values)												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	214	208	-	SMD 0.07 lower (0.26 lower to 0.12 higher)[3]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Incluye inmersión pasiva en agua fría o caliente o mineral

[2] Varios estudios incluían pacientes con osteoartritis. No se presentaron resultados separados para artritis reumatoidea

[3] No diferencia significativa entre las dos estrategias (favorece ejercicios en tierra).

Author (s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-05

Question: Should Movimiento pasivo continuo vs Control be used for Artritis reumatoidea u osteoartritis?

Settings: Posterior a artroplastia total de rodilla

Bibliography: Harvey LA, Brosseau L, Herbert RD. Continuous passive motion following total knee arthroplasty in people with arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD004260.












Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Movimiento pasivo continuo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Flexion activa de la rodilla (corto término) (follow-up 0-6 weeks; measured with: Grados; Better indicated by higher values)												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	193	186	-	MD 3.08 higher (0.1 lower to 6.25 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Flexion activa rodilla (largo plazo) (follow-up mean 6 months; measured with: Flexión grados; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	53	51	-	MD 4.86 higher (2.83 to 6.89 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Flexión pasiva de la rodilla (corto plazo) (follow-up 0-6 weeks; measured with: Rango de movimiento grados; Better indicated by higher values)												
9	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	268	283	-	MD 2.46 higher (0.39 to 4.52 higher)[2]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Flexion pasiva rodilla (largo plazo) (follow-up mean 6 months; measured with: Rango de moviento en grados; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[1]	77	83	-	MD 0.06 higher (2.22 lower to 2.35 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Manipulación bajo anestesia (follow-up mean 6 weeks[3]; assessed with: Proporcion pacientes que requiere manipulacion bajo anestesia[4])												
3	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none[1]	1/133 (0.75%)	12/101 (11.9%)	RR 0.15 (0.03 to 0.7)[7]	10 fewer per 100 (from 4 fewer to 12 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		












[1] Pocos estudios para estimar el efecto del sesgo de publicación (según autores revisión).

[2] Diferencia estadísticamente significativa, pero clinicamente no muy relevante, dos grados de diferencia.

[3] Uno de los estudios no aclara si fueron 6 semanas o 6 meses. Los autores de la revision sistemática asumen 6 semanas.

[4] Procedimiento que implica la flexión forzada de la rodilla, bajo anestesia, con el fin de mejorar el Rango de Movimiento. La toma de la decisión puede estar sometida a subjetividad.

[5] Decisión por los clínicos, sujeto a subjetividad. Por la intervención, dificil o imposible enmascarar.

[6] Efecto grande, pero asociado con imprecisión

[7] A favor del grupo experimental (Movimiento pasivo continuo)

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Acupuntura vs Placebo be used for el ytratamiento de los pacientes con diagnóstico de Artritis reumatoide?

Settings: Adultos

Bibliography: Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Welch V, Tugwell P, Wells GA. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003788.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Acupuntura**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Actividad de la enfermedad (follow-up mean 5 weeks; measured with: Modified disease activity scale (DAS); range of scores: 1-10; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	29	26	-	SMD 0.1 lower (1.3 lower to 1.1 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Dolor (follow-up mean 5 weeks; measured with: Escala visual analoga de dolor; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												












1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	29	26	-	MD 7 lower (14.4 lower to 0.4 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Fallas en la aleatorización y en el seguimiento de las pérdidas

[2] Número de pacientes pequeño en cada grupo

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Electroacupuntura vs Placebo be used for el tratamiento de los apcientes con diagnóstico de Artritis reumatoide?

Settings: Adultos

Bibliography: Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Welch V, Tugwell P, Wells GA. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003788.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Electroacupuntura**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Dolor en rodilla (follow-up mean 4 months; measured with: Escala 0-4, 0 no dolor; range of scores: 0-4; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	10	10	-	MD 0.2 lower (0.36 to 0.04 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Fallas en aleatorizacion y control de pérdidas

[2] Pequeño número de pacientes por grupo












Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should TENS con acupuntura (AL-TENS) vs Placebo be used for Artritis reumatoidea de la mano?[1]

Settings: Pacientes de 18 años o más

Bibliography: Brosseau L, Yonge KA, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, Tugwell P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004377.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TENS con acupuntura (AL-TENS)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor en reposo (follow-up median 3 weeks; measured with: VAS 0 a 100mm; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	16	16	-	MD 59.5 lower (76.58 to 59.5 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Dolor con el agarre (follow-up mean 3 weeks; measured with: VAS ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious[3] indirectness		none	16	16	-	MD 12 lower (29.9 lower to 5.9 higher)		CRITICAL

[1] Una vez por semana por 3 semanas

[2] Calificación baja en calidad: no claro metodo aleatorización, ni ocultamiento de asignación.

[3] Pequeño número de pacientes














Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should TENS convencional (C-TENS) vs Placebo be used for Artritis reumatoidea de la mano?

Settings: Pacientes de 18 años o más

Bibliography: Brosseau L, Yonge KA, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, Tugwell P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004377.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TENS convencional (C-TENS)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor en reposo (follow-up mean 1 days; measured with: Escala VAS 0-100mm; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	11	11	-	MD 0.2 lower (4.05 lower to 3.65 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Dolor con el agarre (follow-up mean 3 weeks; measured with: VAS 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	11	11	-	MD 0.7 higher (4.11 lower to 5.51 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Pequeño número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should AL TENS (TENS ligados a Acupuntura) vs C TENS (convencional TENS) be used for Artritis reumatoidea de la mano?[1]














Settings: Pacientes de 18 años o más

Bibliography: Brosseau L, Yonge KA, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, Tugwell P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004377.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AL TENS (TENS ligados a Acupuntura)	C TENS (convencional TENS)	Relative (95% CI)	Absolute		
Mejoría (assessed with: Número de pacientes que mejoraron en test de carga)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	18/19 (94.7%)[4]	14/19 (73.7%)	OR 6.43 (0.67 to 61.47)[5]	21 more per 100 (from 8 fewer to 26 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Tratamiento por 5 minutos diarios por 15 dias

[2] Baja calificación de calidad en aleatorización, ocultamiento de la asignación y reporte de pérdidas

[3] Pequeño número de pacientes

[4] Los resultados numéricos están a favor de TENS con acupuntura, pero tanto en el texto como en el gráfico afirman que están a favor de TENS convencionales.

[5] Diferencia no significativa, los autores de la revision sistematica afirman "buena evidencia de un beneficio clinico, con 21% de diferencia absoluta del riesgo, NNT de 5"

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-05

Question: Should Estimulación eléctrica fija vs No tratamiento be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide?[1]

Settings: Adultos con compromiso de la mano con atrofia primer interoseo












Bibliography: Pelland L, Brosseau L, Casimiro L, Welch V, Tugwell P, Wells GA. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD003687.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Estimulación eléctrica fija	No tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute		
Fuerza de agarre (follow-up mean 10 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	6	3	-	MD 4 higher (5.7 lower to 13.7 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Resistencia a la fatiga del primer interoseo dorsal durante contracción sostenida máxima (follow-up mean 10 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	6	3	-	MD 19 higher (10.68 to 27.3 higher)	⊕⊕OO LOW	

[1] 10 Hz (aplicados al primer interoseo dorsal, por 168 horas en total, en 10 semanas, en 70 sesiones)

[2] La evaluación de la calidad fue de 2/5, por no reporte completo del método de aleatorización, falta de doble cegamiento, no reporta la adherencia al tratamiento en los grupos y no provee características basales de los grupos.

[3] Pequeño número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-05

Question: Should Estimulación eléctrica modelada vs No tratamiento be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide ?[1]

Settings: Adultos con compromiso de la mano, con atrofia del pirmer interoseo










Bibliography: Pelland L, Brosseau L, Casimiro L, Welch V, Tugwell P, Wells GA. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD003687.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Estimulación eléctrica modelada	No tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute		
Fuerza de agarre (follow-up mean 10 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	6	3	-	MD 458 higher (309.76 to 606.24 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Resistencia Fatiga a la del primer interoseo durante contracción máxima voluntaria (follow-up mean 10 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	6	3	-	MD 316 higher (224.7 to 407.2 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] "patterned stimulation". Estimulación modelada fisiológica, derivada de una unidad motora fatigada, del primer interoseo dorsal, en una mano normal

[2] La evaluación de la calidad fue de 2/5, por no reporte completo del método de aleatorización, falta de doble cegamiento, no reporta la adherencia al tratamiento en los grupos y no provee características basales de los grupos.

[3] Pequeño número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-11

Question: Should Terapia laser de bajo nivel, clases I, II y III vs Placebo be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoidea confirmada radiológica o clínicamente?[1]

Settings: Mayores de 18 años












Bibliography: Brosseau L, Welch V, Wells GA, de Bie R, Gam A, Harman K, Morin M, Shea B, Tugwell P. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD002049.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Terapia laser de bajo nivel, clases I, II y III**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Dolor al finalizar tratamiento (follow-up mean 10 weeks; measured with: Dolor al finalizar el tratamiento Escala visual analoga 0-10; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	83	64	-	SMD 1.1 lower (1.82 to 0.39 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Estado de salud Fin tramiento (follow-up mean 10 weeks; measured with: HAQ Health Assessment Questionnaire; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	45	30	-	MD 0.93 higher (2.01 lower to 3.87 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Duración rigidez matutina fin tratamiento (follow-up mean 10 weeks; measured with: Minutos; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	64	46	-	MD 27.45 lower (51.95 to 2.95 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Dolor fin del seguimiento (follow-up mean 20 weeks; measured with: Escala visual analoga; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	33	21	-	MD 0.06 higher (1.24 lower to 1.36 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Estado salud fin seguimiento (follow-up mean 20 weeks; measured with: HAQ 20 semanas; Better indicated by lower values)												








2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	33	21	-	MD 1.1 higher (2.8 lower to 4.99 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Duracion rigidez matutina fin seguimiento (follow-up mean 20 weeks; measured with: minutos a las 20 semans; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	33	21	-	MD 12.16 higher (31 lower to 55.31 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Longitudes de onda de 632nm a 1064nm. 2 a 3 sesiones por semana por 3-4 semanas.

[2] Calificaciones calidad 1-3 /5 Jadad. Por falta de descripcion metodo aleatorizacion, ocultamiento de la asignacion y seguimiento

[3] Bajo número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Ultrasonido vs Placebo be used for Artritis Reumatoidea confirmada?

Settings: Mayores de 16 años

Bibliography: Casimiro L, Brosseau L, Welch V, Milne S, Judd M, Wells GA, Tugwell P, Shea B. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003787. DOI: 10.1002/14651858.CD003787

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ultrasonido	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Fuerza de agarre (follow-up median 10 weeks; measured with: mmHg; Better indicated by higher values)												





1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	25	25	-	MD 28.07 higher (13.37 to 42.77 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Cambio en la duración rigidez matutina (follow-up median 10 weeks; measured with: minutos; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	25	25	-	MD 28.54 higher (0.18 to 56.9 higher)[2]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Cambio en el número de articulaciones dolorosas (follow-up mean 10 weeks; measured with: Número de cambio de articulaciones dolorosas; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	25	25	-	MD 1.02 higher (0.45 to 1.95 higher)[2]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] 25 pacientes en cada grupo. Amplio intervalo de confianza

[2] Favorece al tratamiento (mayor cambio)

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Ultrasonido vs Cera (manos) be used for Artritis reumatoidea?

Settings: Mayores de 16 años

Bibliography: Casimiro L, Brosseau L, Welch V, Milne S, Judd M, Wells GA, Tugwell P, Shea B. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003787. DOI: 10.1002/14651858.CD003787

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance






No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ultrasonido	Cera (manos)	Relative (95% CI)	Absolute		
Puntaje de actividad (follow-up median 3 weeks; measured with: Activity score; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	10	10	-	MD 0.2 lower (1.21 lower to 0.81 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] No compara con placebo

[2] Bajo numero de pacientes, 10 en cada grupo

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Paquetes calientes (Hot packs) vs Paquetes de hielo (Ice packs) (hombro) be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide?

Settings: Mayores a 16 años

Bibliography: Welch V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD002826.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paquetes calientes (Hot packs)	Paquetes de hielo (Ice packs) (hombro)	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor (follow-up mean 3 weeks; measured with: Cuestionario de McGill; Better indicated by lower values)												







1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	9	9	-	MD 1.2 lower (7.59 lower to 5.19 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Compara dos medios de termoterapia

[2] Bajo tamaño de los grupos de comparación

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-15

Question: Should Baño de cera + ejercicio vs Ejercicio (mano) be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide?

Settings: Mayores de 16 años

Bibliography: Welch V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD002826.

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Baño de cera + ejercicio**	**Ejercicio (mano)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Fuerza de agarre (mano dominanate) (follow-up mean 4 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[1]	none	13	11	-	MD 47 lower (92.38 to 1.62 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Grupos con bajo número de pacientes














Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-15

Question: Should Baño Farádico vs Control (mano) be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide?

Settings: Mayores de 16 años

Bibliography: Welch V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD002826.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baño Farádico	Control (mano)	Relative (95% CI)	Absolute		
Puntaje de actividad (follow-up mean 3 weeks; measured with: Activity score; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[1]	none	10	10	-	MD 1.3 lower (2.51 to 0.09 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Bajo número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Baños de agua vs Ejercicio be used for Artritis reumatoidea?

Settings: Mayores a 16 años

Bibliography: Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD000518.














Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baños de agua	Ejercicio	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor (follow-up mean 3 months; measured with: AIMS2; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	35	34	-	MD 0.7 higher (0.32 lower to 1.72 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fuerza del agarre (follow-up mean 3 months; measured with: mmHg; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	35	34	-	MD 11.3 lower (46.4 lower to 23.8 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Compara la intervención contra ejercicio

[2] Bajo numero de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Baños de agua vs Relajación be used for Artritis Reumatoidea?

Settings: Mayores de 16 años

Bibliography: Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD000518.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance













No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baños de agua	Relajación	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor (follow-up mean 3 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	35	35	-	MD 0.2 lower (1.28 lower to 0.88 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fuerza de agarre (follow-up mean 3 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	35	35	-	MD 10.7 lower (37.49 lower to 16.09 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Comparacion de la intervención contra relajación

[2] Bajo número de pacientes en cada grupo

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-14

Question: Should Baños minerales vs Terapia con medicamentos (Ciclosporina A) be used for Artritis Reumatoidea?

Settings: Menores de 16 años

Bibliography: Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD000518.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baños minerales	Terapia con medicamentos (Ciclosporina A)	Relative (95% CI)	Absolute		






Mejoría (follow-up mean 8 weeks)											
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	31/33 (93.9%)	10/25 (40%)	RR 2.35 (1.44 to 3.83)	540 more per 1000 (from 176 more to 1000 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Dolor (follow-up mean 8 weeks; measured with: Escala Visual analoga 0 a 100; Better indicated by lower values)											
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	32	25	-	MD 9.64 higher (1.66 lower to 20.94 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Rigidez matutina (follow-up mean 8 weeks; measured with: minutos; Better indicated by lower values)											
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	32	25	-	MD 19.85 higher (0.44 lower to 40.14 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Bajo numero de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-15

Question: Should Onagra, borraja, aceite de semilla de grosella negra (Evening Primerose, borage, blackcurrant seed oil) conteniendo Acido Gama linolenico vs Placebo be used for Artritis Reumatoidea?

Settings: Pacientes con diagnóstico de AR, por criterios ACR

Bibliography: Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD002948.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Onagra, borraja, aceite de semilla de grosella negra (Evening Primerose, borage, blackcurrant seed oil) conteniendo Acido Gama linolenico**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Dolor (follow-up mean 6 months; measured with: Escala visual analoga 0 a 100; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	43	39	-	MD 32.83 lower (56.25 to 9.42 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Discapacidad (follow-up mean 6 months; measured with: (HAQ score); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	22	19	-	MD 15.75 lower (27.06 to 4.44 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Eventos adversos reportados por los participantes (assessed with: Eventos reportados por los participantes)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	6/30 (20%)	1/31 (3.2%)	RR 4.24 (0.78 to 22.99)	105 more per 1000 (from 7 fewer to 709 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] No hay claridad sobre el ocultamiento de la aleatorizacion o el enmascaramiento de quien valora los desenlaces

[2] Resultado con pequeño número de pacientes

[3] Los resultados están basados en un estudio pequeño





Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Ejercicios Tai Chi Chuan vs No Tai Chi be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide?

Settings: Pacientes ambulatorios con diagnóstico de AR

Bibliography: Han A, Judd M, Welch V, Wu T, Tugwell P, Wells GA. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004849.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ejercicios Tai Chi Chuan	No Tai Chi	Relative (95% CI)	Absolute		
Valoracion funcional (measured with: Encuesta autoadministrada de 20 items; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	34	18	-	MD 0.01 higher (2.94 lower to 2.97 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Recuperación global calificada por el paciente (assessed with: Proporcion de pacientes calificados como "recuperados" a los 3 meses)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	11/35 (31.4%)	11/33 (33.3%)	RR 0.94 (0.47 to 1.87)	2 fewer per 100 (from 18 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Rango de movimiento Tobillo. Desempeño físico (measured with: Flexion plantar en el tobillo. Grados; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	17	16	-	MD 24 higher (3.34 to 44.66 higher)[3]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Flexion extremidad inferior (measured with: Flexion dorsal tobillo, rodilla, cadera en grados; Better indicated by higher values)												












1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	17	16	-	MD 34 higher (10.79 to 57.21 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Abandono del tratamiento (assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/101 (10.9%)	25/88 (28.4%)	RR 0.37 (0.19 to 0.72)[3]	18 fewer per 100 (from 8 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] No explanation was provided

[2] Pequeño numero de pacientes

[3] Favorece al tratamiento

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-11

Question: Should Yoga vs tratamiento habitual be used for el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide?

Settings: Pacientes con dolor de diferentes causas incluyendo dolor lumbar, pacientes con artritis reumatoide, migraña, entre otros.

Bibliography: Büssing A, Ostermann T, Lüdtke R, Michalsen A. Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: a meta-analysis. J Pain. 2012;13(1):1-9.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Yoga	No tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor (measured with: Escala visual analoga (reescalada linearment 0-100); Better indicated by higher values)												













1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	20	16	-	MD 0.27 lower (1.11 lower to 0.57 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Discapacidad relacionada con dolor (measured with: HAQ; Better indicated by lower values)												
12[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	serious[6]	no serious imprecision	none	0[7]	-	-	SMD 0.79 lower (1.02 to 0.56 lower)[8]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Un estudio de pacientes con Artritis reumatoide

[2] Calidad metodologica 1/5, en escala de Jadad. No se puede enmascarar la intervención.

[3] Bajo numero de pacientes

[4] De los 12 estudios solamente dos eran de pacientes con Artritis Reumatoide

[5] Calidad metodologica entre 1 y 4/5 en la escala de Jadad

[6] En este metanalisis incluye solo dos estudios para artritis reumatoidea, el resto incluyen dolor cronico de muchas causas, como dolor lumbar

[7] Cifra no presentada

[8] Los estudios para artritis reumatoidea (2), muestran uno con diferencias estadísticamente sigmenifcativas y otro sin diferencias sigenificativas, pero no presenta la combinacion de los dos estudios por separado.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-10

Question: Should Moxibustión vs Terapia con medicamentos be used for el tratamiento de los pacientes con Artritis reumatoide?[1]

Settings: Estudios realizados en la China, en pacientes con diversas condiciones reumáticas como AR, osteoartritis, artritis gotosa, espondilis anquilosante y fibromialgia

Bibliography: Choi TY, Kim TH, Kang JW, Lee MS, Ernst E. Moxibustion for rheumatic conditions: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2011; 30: 937-45.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance






No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Moxibustión	Terapia con medicamentos	Relative (95% CI)	Absolute		
Tasa de respuesta (follow-up 1-3 months; assessed with: Proporción de pacientes que responden[2])												
3	randomised trials	very serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	81/87 (93.1%)	39/57 (68.4%)	RR 1.21 (1 to 1.46)	14 more per 100 (from 0 more to 31 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

[2] No hay una mayor descripción de la medición de los desenlaces.

[3] Ninguno fue enmascarado para el paciente (dada la intervención), no descripción de la generación de secuencia de aleatorización, ni del ocultamiento de la secuencia. no descripción de la evaluación enmascarada de desenlaces ni de pérdidas.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-10

Question: Should Moxibustión con terapia con medicamentos vs Terapia con medicamentos be used for Artritis reumatoidea?[1]

Settings: China

Bibliography: Choi TY, Kim TH, Kang JW, Lee MS, Ernst E. Moxibustion for rheumatic conditions: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2011; 30: 937-45.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Moxibustión con terapia con medicamentos	Terapia con medicamentos	Relative (95% CI)	Absolute		
Tasa de respuesta (follow-up 1-3 months; assessed with: Proporción de pacientes que responden a la terapia[2])												







2	randomised trials	very serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	91/98 (92.9%)	70/90 (77.8%)	RR 1.19 (0.95 to 1.49)	15 more per 100 (from 4 fewer to 38 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

[2] No hay más descripción sobre la medición de los desenlaces

[3] Ninguno fue enmascarado para el paciente (dada la intervención), no descripción de la generación de secuencia de aleatorización, ni del ocultamiento de la secuencia. No descripción de la evaluación enmascarada de desenlaces ni de pérdidas.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-15

Question: Should Dieta vegetariana (previos 7 dias de ayuno) vs Dieta ordinaria be used for Artritis reumatoidea?

Settings: Pacientes con AR definida por criterios ACR u otros criterios aceptados

Bibliography: Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD006400.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dieta vegetariana (previos 7 dias de ayuno)**	**Dieta ordinaria**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Dolor (follow-up mean 13 months; measured with: Escala 0-10; range of scores: 0-10; Better indicated by lower values)												














1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	17	17	-	MD 1.89 lower (3.62 to 0.16 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Función física (follow-up mean 13 months; measured with: HAQ; range of scores: 0-3; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	17	17	-	MD 0.07 lower (0.48 lower to 0.34 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Pérdida de peso (Efecto no deseaddo) (follow-up mean 13 weeks; measured with: Peso; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	17	17	-	MD 1.5 lower (8.8 lower to 5.8 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Estudios con riesgo de sesgo moderado a alto (cumplieron entre 3 y 5 criterios de 7 para validez interna)

[2] Numero de participantes pequeño

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-15

Question: Should Dieta Mediterranea vs Dieta ordinaria be used for Artritis Reumatoidea?

Settings: Mayores de 16 años

Bibliography: Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD006400.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance














No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dieta Mediterranea	Dieta ordinaria	Relative (95% CI)	Absolute		
Dolor (follow-up mean 12 weeks; measured with: Escala 0 100; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	26	25	-	MD 14 lower (23.63 to 4.37 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Función (follow-up mean 12 weeks; measured with: HAQ; range of scores: 0-3; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	26	25	-	MD 0.2 lower (0.48 lower to 0.08 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Rigidez matinal (follow-up mean 12 weeks; measured with: Minutos; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	26	25	-	MD 26 lower (58.08 lower to 6.08 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Pérdida de peso (follow-up mean 12 weeks; measured with: kilogramos; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	26	25	-	MD 3.3 higher (3.97 lower to 10.57 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Estudios con riesgo de sesgo moderado a alto (cumplieron entre 3 y 5 criterios de 7 para validez interna)

[2] Bajo número de pacientes en cada grupo

[3] No explanation was provided

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-10-15

Question: Should Cualquier manipulación dietética vs Dieta ordinaria be used for Artritis reumatoidea?

Settings: Mayores de 16 años














Bibliography: Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD006400.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cualquier manipulación dietética	Dieta ordinaria	Relative (95% CI)	Absolute		
Abandonos (drop out). Posibles efectos adversos (assessed with: Numero de abandonos)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	55/193 (28.5%)	27/181 (14.9%)	Diferencia de Riesgo 0.1 (0.02 to 0.18)	134 fewer per 1000 (from 122 fewer to 146 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Perdida de peso (posible efecto adverso) (measured with: kg; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	104	96	-	MD 3.23 lower (4.79 to 1.67 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Transposición subcapsularis aumentada del manguito rotador vs Transposición subcapsularis del manguito rotador be used for Artritis reumatoidea del hombro?

Settings: Mayores de 16 años con diagnóstico de AR por criterios ACR u otros criterios aceptados.












Bibliography: Christie A, Dagfinrud H, Engen Matre K, Flaatten HI, Ringen Osnes H, Hagen KB. Surgical interventions for the rheumatoid shoulder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006188.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Transposición subcapsularis aumentada del manguito rotador**	**Transposición subcapsularis del manguito rotador**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Dolor (follow-up mean 2 years; measured with: Escala dolor 0-30[1]; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	20	19	-	MD 4 higher (0.84 to 7.16 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Funcion (follow-up mean 2 years; measured with: Escala 0-20; 20=mejor; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	20	19	-	MD 4 higher (1.11 to 6.89 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Escala 0-30, 30=mejor

[2] Aleatorizada por fecha de nacimiento

[3] Pequeño número de pacientes

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Artroplastia con fijación cementada del vástago humeral vs Artroplastia con fijación no cementada del vástago humeral be used for Artritis reumatoidea compromiso






del hombro?

Settings: Mayores de 16 años con diagnóstico de AR por criterios ACR u otros criterios aceptados.

Bibliography: Christie A, Dagfinrud H, Engen Matre K, Flaatten HI, Ringen Osnes H, Hagen KB. Surgical interventions for the rheumatoid shoulder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006188.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Artroplastia con fijación cementada del vástago humeral	Artroplastia con fijación no cementada del vástago humeral	Relative (95% CI)	Absolute		
Funcionamiento hombro (follow-up mean 2 years; measured with: Shoulder Function Assessment Scale (SFA); range of scores: 17-50; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	12	12	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)[2]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Pequeño número de pacientes

[2] Hubo una mejoría en 10 puntos (de 34 a 44 puntos) en todo el grupo respecto al preoperatorio, sin diferencias significativas entre los grupos. Valores no reportados.

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Remplazo total de hombro con prótesis de Neer be used for Artritis reumatoidea del hombro?[1]

Settings: Mayores de 16 años con diagnóstico de AR por criterios ACR u otros criterios aceptados.

Bibliography: Christie A, Dagfinrud H, Engen Matre K, Flaatten HI, Ringen Osnes H, Hagen KB. Surgical interventions for the rheumatoid shoulder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006188.





Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Remplazo total de hombro con prótesis de Neer	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Pérdida de componente o revisión (assessed with: Proporción de pérdida de componentes o cirugía de revisión)												
3	observational studies[2]	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/152 (6.6%)[4]	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Solamente reportan efectos adversos con series de casos, no hay RCT

[2] case series

[3] No hay claro reporte de indicación de cirugía ni valoración enemascarada de desenlaces

[4]IC 95%: 4.6 - 8.6%

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Remplazo total de hombro con otras prótesis be used for Artritis reumatoidea del hombro?

Settings: Mayores de 16 años con diagnóstico de AR por criterios ACR u otros criterios aceptados.

Bibliography: Christie A, Dagfinrud H, Engen Matre K, Flaatten HI, Ringen Osnes H, Hagen KB. Surgical interventions for the rheumatoid shoulder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006188.

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance










No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Remplazo total de hombro con otras prótesis	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Pérdida de componente o revision (assessed with: Proporción que requiere cirugía de revisión)												
5	observational studies[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20/516 (3.9%)[3]	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] case series

[2] No claro reporte de indicación de la cirugía como criterio ni enmascaramiento para la valoración de desenlaces

[3]IC 95%: 3.1 - 4.7%

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-04

Question: Should Hemiartroplastia del hombro be used for Artritis reumatoide del hombro?

Settings: Mayores de 16 años con diagnóstico de AR por criterios ACR u otros criterios aceptados.

Bibliography: Christie A, Dagfinrud H, Engen Matre K, Flaatten HI, Ringen Osnes H, Hagen KB. Surgical interventions for the rheumatoid shoulder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006188.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hemiartroplastia del hombro	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Pérdida de componente o revisión (assessed with: Porporcion de perida de componente o cirugia de revision)												










5	observational studies[1]	serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	13/208 (6.3%)[2]	-	-	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] case series

[2]IC 95%: 3.0 %- 9.6%

Author(s): Oscar Guevara

Date: 2013-11-11

Question: Should Dispositivo instilador de lagrimas artificiales en el ojo vs Frasco normal de lagrimas artificiales be used for Ojo seco en artritis reumatoidea?

Settings: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR por un reumatólogo

Bibliography: Tuntland H, Kjeken I, Nordheim LV, Falzon L, Jamtvedt G, Hagen KB. Assistive technology for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006729.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dispositivo instilador de lagrimas artificiales en el ojo**	**Frasco normal de lagrimas artificiales**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Dificultad en introducir las gotas en los ojos (assessed with: Proporción con dificultad para introducir las gotas en los ojos)												
1	randomised trials[1]	very serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/29 (13.8%)	15/29 (51.7%)	RR 0.27 (0.1 to 0.71)[2]	38 fewer per 100 (from 15 fewer to 47 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL














Dificultad en controlar el numero de gotas (assessed with: Proporcion de pacientes con dificultad en controlar el numero de gotas)											
1	randomised trials[1]	very serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/25 (44%)	21/25 (84%)	RR 0.61 (0.37 to 1)[2]	328 fewer per 1000 (from 529 fewer to 0 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Efecto adverso (assessed with: Tocar el ojo con el dispositivo al instilar las gotas)											
1	randomised trials[1]	very serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	0/29 (0%)	22/29 (75.9%)	RR 0.01 (0 to 0.1)	751 fewer per 1000 (from 683 fewer to 759 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Diseño Croos over

[2] Valor de p: 0,003

[3] No hay información de método de aleatorización, ni del ocultamiento de la aleatorización. no hubo enmascaramiento. Reporte selectivo de resultados (solo los significativos).








ANEXO No. 8. RESULTADOS INVESTIGACIÓN CUALITATIVA

Experiencias de vida relacionadas con la Artritis Reumatoide:

- **Percepciones de vivir con Artritis Reumatoide**
  La percepción acerca de la enfermedad está relacionada con tolerancia a la enfermedad. A su vez se percibe temor a la progresión de la enfermedad y a crear dependencia en otros personas para desarrollar las actividades cotidianas. Adicionalmente, los pacientes reportan síntomas relacionados con la enfermedad a dolor, fatiga, depresión, cambios de ánimo, baja autoestima, disminución de la libido y dificultades sexuales.

La enfermedad causa en los pacientes y cuidadores cambios importantes en la vida social, perdida de la individualidad y reconocen aumento progresivo en la dificultad de realizar actividades diarias. Las mujeres se adaptan más fácil a la enfermedad, en especial deben dejar sus actividades laborales por restricciones de movilidad.

- **Percepción de las causas de Artritis Reumatoide**

Los pacientes consideran que la identificación de la causas de artritis es importante para comprender la enfermedad, Entre las causas percibidas como desencadenantes de artritis están relacionadas con: humedad, bajas temperaturas, edad, dieta (carne, café, azúcar, comida chatarra), herencia familiar, dieta (carne, café, azúcar, comida chatarra).

- **Percepciones de vivir con los síntomas de Artritis Reumatoide**

El dolor es considerado uno de los síntomas más importantes, incluso para los pacientes es más importante que la enfermedad. Las percepciones con relación al dolor son:

1. El dolor no es predecible. No se presentan signos de alerta de su aparición
2. Existe variabilidad en la progresión, severidad y áreas de dolor
3. El dolor produce fatiga que a su vez causa más dolor
4. El dolor causa reducción de calidad de vida en general

Los pacientes suelen asociar los dolores en una etapa previa a un golpe, no obstante, existen imaginarios frente al dolor articular asociado a dinámicas cotidianas del hogar, como por ejemplo: abrir la nevera después de estar expuesto al calor, lavar la loza con agua caliente, entre otras. Lo que se une con las dificultades de interconsultas en los distintos niveles de atención.

La mayoría de los pacientes consideran que no están bien diagnosticados hasta que no se comprueban los signos clínicos con exámenes médicos. Se establece relación directa con el imaginario de la necesidad de realizar exámenes y pruebas con tecnología de punta, asociándose únicamente con RMN.

- **Percepciones y experiencias del tratamiento**

Los pacientes y cuidadores reportan preferencia por el uso de medicinas alternativas y por tomar el menor número de medicamentos posibles. Los pacientes reconocen que deben aprender a vivir con la enfermedad en sus propios términos y si les es posible toman la opción de pagar por ayuda de profesionales a cambio de recibirla informalmente de sus familiares.

Los pacientes también reportan que prefieren continuar con su vida social sobre algunas limitaciones de tratamiento asociado a la enfermedad. También prefieren desarrollar

actividades que impliquen practicar más ejercicio y mantener movimiento continuo. Adicionalmente, se reportó un aumento en la autodeterminación y resistencia a la progresión de la enfermedad.

Los pacientes quieren conocer los eventos adversos del tratamiento y como estos pueden afectar la funcionalidad de su organismo y si producirá cambios en su estructura familiar y social. En el momento de brindarles información sobre el tratamiento, quieren conocer el balance riesgo beneficio de la intervención terapéutica ofrecida. También expresan frustración a lo que llaman "impotencia medica" relacionada con las limitaciones de las alternativas terapéuticas en eliminar la enfermedad. Los pacientes reportan preocupación en acceso a los medicamentos por los costos, en los tiempos de acceso a los especialistas, cambios en el especialista tratante, en el diagnóstico tardío y en el manejo poco efectivo del dolor y de la progresión de la enfermedad.

Los pacientes solicitan que se les informe adecuadamente de las diferentes fases de la enfermedad y su manejo, también les gustaría contar con apoyo psicológico. Estas acciones aumentan la adherencia al tratamiento. Varios pacientes han detenido los tratamientos por no sentir u observar mejoría inmediata y frente a los efectos secundarios de los medicamentos. Los pacientes solicitan claridad sobre los criterios de suspensión de un esquema de tratamiento.

Existen diversos programas de acompañamiento a pacientes, por lo que se requiere que el profesional de la salud direccione a los pacientes hacia estas actividades. En Colombia, las alternativas para el manejo del dolor dependen de los recursos y disponibilidad de los servicios de atención, muchos no se encuentran en territorios distintos a los cascos urbanos

centrales. Los pacientes rurales no pueden acceder a estos servicios, lo que puede generar dificultades frente a las percepciones de atención.

Se reportaron imaginarios frente a la restricción de alimentos para generar cambios en el comportamiento de la enfermedad, por ejemplo, eliminar el consumo de proteína animal y verduras como la espinaca y de coles. Así, como la necesidad de mantener actividad física permanente.
